

## WO02094790

Publication Title:

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

Abstract:

140b Abstract of WO02094790

A fused heterocyclic compound represented by the general formula (I): (I) (wherein the symbols are the same as defined in the description), optically active isomer thereof, pharmaceutically acceptable salt of any of these, hydrate of any of these, and water addition product of any of these. These compounds have poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory activity and are useful as a remedy for brain infarction. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 28 日 (28.11.2002)

PCT

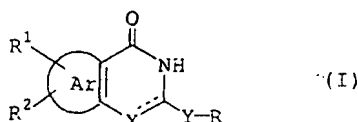
(10) 国際公開番号  
WO 02/094790 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K 31/4365, 31/4375, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P 3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14, 25/28, 29/00, 43/00
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04995
- (72) 発明者: および
- (22) 国際出願日: 2002 年 5 月 23 日 (23.05.2002)
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤尾 雅和 (FUJIO, Masakazu) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 佐藤 裕行 (SATO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 沼田 敦 (NUMATA, Atushi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 高梨 真一 (TAKANASHI, Shinichi) [JP/JP]; 〒103-8405
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-154571 2001 年 5 月 23 日 (23.05.2001) JP

/続葉有/

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

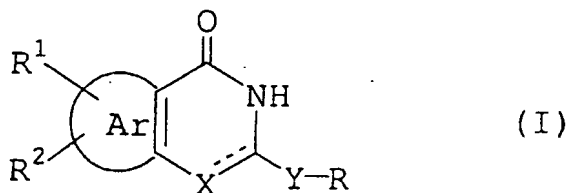
(54) 発明の名称: 縮合ヘテロ環化合物およびその医薬用途



(57) Abstract: A fused heterocyclic compound represented by the general formula (I): (I) (wherein the symbols are the same as defined in the description), optically active isomer thereof, pharmaceutically acceptable salt of any of these, hydrate of any of these, and water addition product of any of these. These compounds have poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory activity and are useful as a remedy for brain infarction.

(57) 要約:

本発明の一般式 (I)



(式中、各記号は明細書に記載した通りである。)

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物およびそれらの水付加物は、ポリ (ADP-リボース) 合成酵素阻害作用を示し、脳梗塞治療薬として有用である。



東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 江本 康陽 (EGI,Yasuhiro) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP). 辰己 亮 (TATSUMI,Ryou) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA,Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区 伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 縮合ヘテロ環化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は上記式 (I) により表されるポリ (ADP-リボース) 合成酵素

- 5 阻害剤、および上記式 (I) により表される脳梗塞治療薬に関する。

## 背景技術

ポリ (ADP-リボース) 合成酵素 (Poly (ADP-ribose) polymerase; 以下、「PARP」と略す) は、ニコチン酸アミドヌクレオチド (NAD) を基質として、ニコチン酸アミドとリボースの結合を  
10 切断し、ADP-リボース残基を蛋白質に転移し、複数のADP-リボース残基を付加重合させる核内酵素である。この酵素はアポトーシス関連酵素として注目を集めており、虚血時に疾患部位で産生される一酸化窒素や活性酸素等のフリーラジカルで傷害を受けたDNAの切れ目を認識することで活性化し、DNA修復を補佐することが主な役割ととされてきた。

- 15 近年、PARPの活性化が細胞内NADの減少を引き起こし、この減少を補うためATPを多量に消費する結果、細胞内エネルギーを枯渇させ、細胞を死に至らせると考えられている。PARPノックアウトマウスを用いた実験で、培養神経細胞が一酸化窒素やNMDA (N-methyl-D-aspartate) 等の興奮性アミノ酸による障害に対して抵抗性を示すこと、  
20 また脳虚血によって引き起こされる脳梗塞巣を80%以上抑制する驚異的な保護効果を示すことが明らかとなった (Eliasson MJL. et al., Nature Med., 3, 1089-95 (1997))。

- しかし、現在まで報告されているPARP阻害剤で脳梗塞治療薬として臨床試験に提供されたものはない。また、現在まで報告されているPARP阻  
25 害剤として、たとえば、5-置換-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン誘導体 (特開平2-124874号)、1, 11b-ジヒドロベンゾピラノ [4. 3. 2-de] イソキノリン-3-オン誘導体 (WO99/11645号)、3, 4-ジヒドロ-5-[4-(1-ピペリジニル)-ブトキシ]-1 (2

H)ーイソキノリノン(WO99/08680号、WO99/11649号)、  
 ピリミジン誘導体(WO00/42025号)、ベンズイミダゾール誘導体(W  
 O00/64878号、WO00/68206号)、フタラジン誘導体(WO  
 00/67734号、WO00/44726号)などが知られているが、こ  
 5 れらのPARP阻害活性はそれほど強力なものではない。

また特公昭46-12454号には鎮痛作用および血糖降下作用を有する  
 イソキノリン誘導体が、米国特許第1174272号及び同1062357  
 号には降圧作用を有するキナゾリン誘導体が、英国特許GB1, 174, 2  
 72号、GB1, 062, 357号およびドイツ国特許DE2121031  
 10 号には血圧降下作用を有するキナゾリン誘導体が、および特開昭64-42  
 472号には脳機能障害改善作用を有するキナゾリン誘導体がそれぞれ開示  
 されているが、これらは何れもPARP阻害作用に着目したものではない。

本発明はPARP阻害作用を有し、脳梗塞治療薬、特に脳梗塞急性期治療  
 薬として有用な化合物を提供することを目的としている。

15

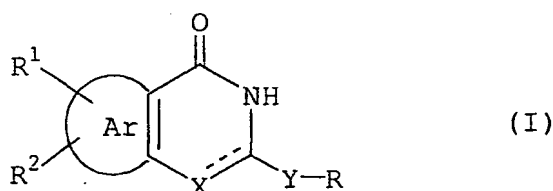
#### 発明の開示

本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式(I)により表される縮  
 合ヘテロ環化合物、その光学活性体、その医薬上許容しうる塩、その水和物  
 およびその水付加物が強力なPARP阻害作用を有することを見出し、本発  
 明を完成した。

20 したがって、本発明化合物は脳梗塞治療薬、特に脳梗塞急性期治療薬とし  
 て有用となりうる。

すなわち、本発明は以下の通りである。

#### 1. 一般式(I)



25

[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環A<sub>r</sub>はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原

5 子を示す。

Yは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、

10 —(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、

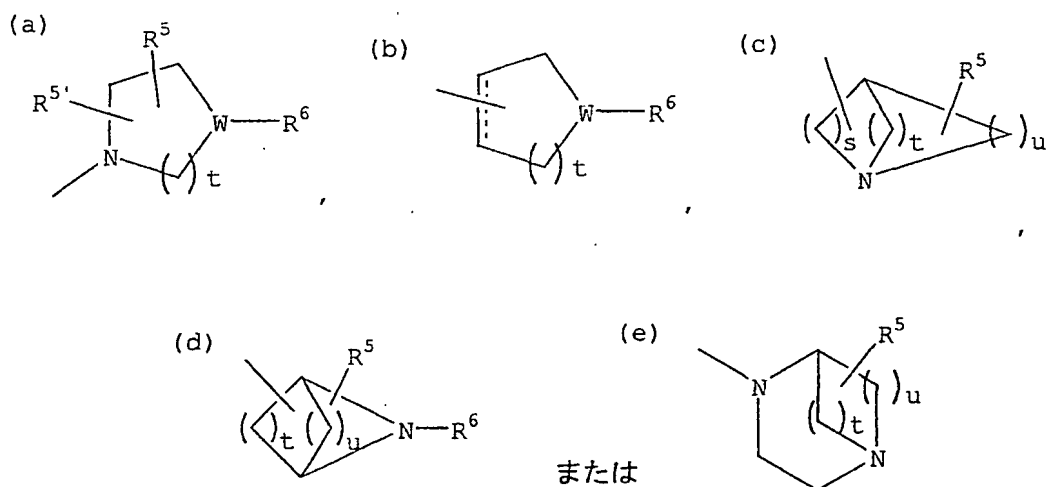
—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数  
15 を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、  
アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
ロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル  
20 カルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル  
アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファ  
モイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイル  
またはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたは  
25 チオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。)

WはCHまたは窒素原子を示す。

5 sは1～4の整数を示す。

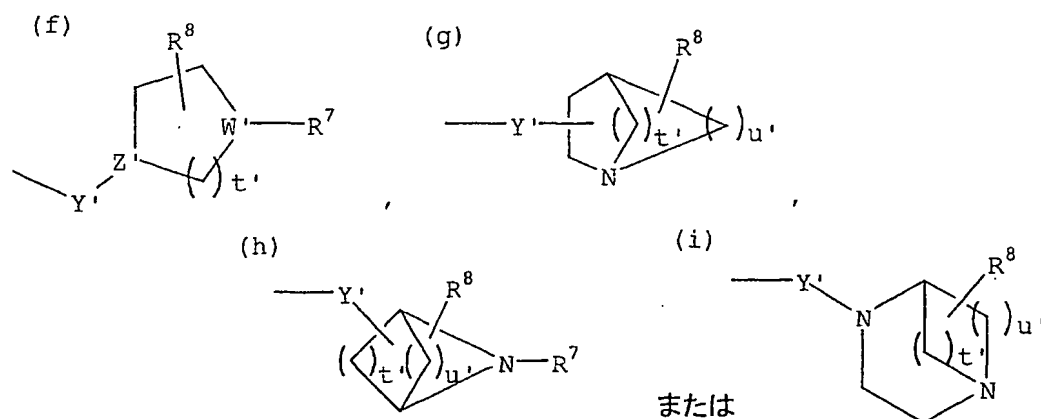
tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

10 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

15 (f)～(i)を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

5 W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

10 R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有してもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

(R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す))

15 但し、(1) Xが無置換の炭素原子を示し、環Arがベンゼン環を示し、Yが—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—(m=0)を示し、かつRがモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピペリジニル、3-メチル-1-ピペリジノ、ピペラジニン-1-イル、4-メチルピペラジニン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニン-1-イルを示す場合、

20 R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カル



- バモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが—
- 5 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>— (m=0) を示す場合、Rは上記式 (b) ~ (d) のいずれかを示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

2. 一般式 (I) において、

- 10 Xがアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子を示すことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

3. 一般式 (I) において、

- 15 R<sup>1</sup>がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-
- 20 -ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

R<sup>2</sup>が水素を示す

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

4. 一般式 (I) において、

- 25 点線部分が単結合または二重結合を示し、環A<sub>r</sub>がベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、Xがアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが

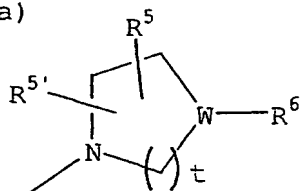
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>4</sup>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

- 5 (式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-が母核と結合する。)を示し、

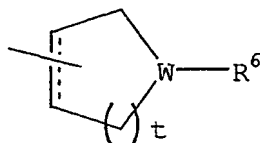
- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオ
- 10 またはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(d)を示す

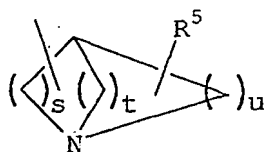
(a)



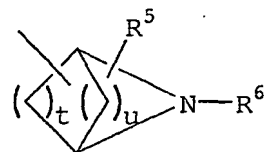
(b)



(c)



(d)



または

15

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

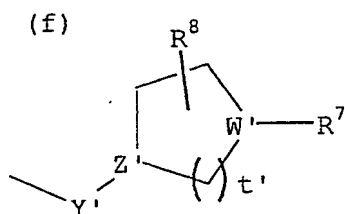
sが1～4の整数を示す。

- 20 tが0～3の整数を示す。

uが1～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

- $R^6$ が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、  
5 アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、 $Y'$  が前記  $Y$  と同義である。

- 10  $Z'$  が  $CH$  または窒素原子を示す。

$W'$  が  $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  が 1 ~ 3 の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$  がヒドロキシアルキルを示すことができる。

- 15  $R^7$  が水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$  が水素を示す。))

ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 20 5. 一般式 (I) において、

点線部分が単結合または二重結合を示し、

環  $A_r$  がベンゼン環、ナフタレン環、またはピリジン、ピラゾールおよびチオフェンから選ばれる芳香族複素環を示し、

$X$  がアルキルまたはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より

- 25 選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、

あるいは窒素原子を示し、

Yが

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

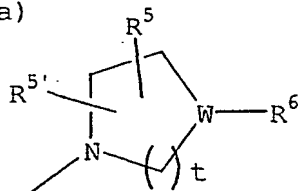
5 —(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

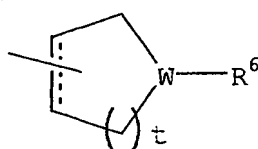
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、  
アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
10 ロ、シアノ、カルボキシ、N, N—ジアルキルカルバモイル、アルキルチオ  
またはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)  
～(d)を示す

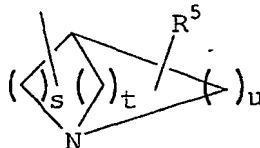
(a)



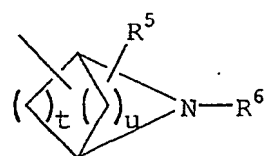
(b)



(c)



(d)



または

15

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

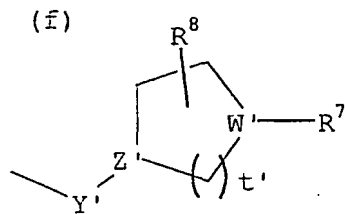
sが1～4の整数を示す。

20 tが0～3の整数を示す。

uが1～3の整数を示す。

$R^5$  及び  $R^{5'}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

- $R^6$  が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、  
 5 アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリアルアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、 $Y'$  が前記  $Y$  と同義である。

- 10  $Z'$  が窒素原子を示す。

$W'$  が  $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  が 1 ~ 3 の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$  がヒドロキシアルキルを示すことができる。

- 15  $R^7$  が水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$  が水素を示す。))；

但し、 $X$  が窒素原子を示す場合、 $R$  は上記式 (b) を示す

ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

- 20 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

6. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 25 (3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H

- ーイソキノリンー1ーオン、
- (4) 3ー(3ーヒドロキシメチルー4ーメチルピペラジンー1ーイル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
- (5) 3ー(4ーアミノピペラジンー1ーイル)ー2Hーイソキノリンー1
- 5 ーオン、
- (6) 3ー(4ージメチルアミノピペラジンー1ーイル)ー2Hーイソキノ
- リンー1ーオン、
- (7) 3ー(4ープロピルピペラジンー1ーイル)ー2Hーイソ
- キノリンー1ーオン、
- 10 (8) 3ー(4ーメタンスルホニルピペラジンー1ーイル)ー2
- Hーイソキノリンー1ーオン、
- (9) 3ー(4ーエトキシカルボニルピペラジンー1ーイル)ー
- 2Hーイソキノリンー1ーオン、
- (10) 3ー(4ーメチルホモピペラジンー1ーイル)ー2Hー
- 15 イソキノリンー1ーオン、
- (11) 5ーメチルー3ー(4ーメチルホモピペラジンー1ーイル)ー2H
- ーイソキノリンー1ーオン、
- (12) 5ーメチルー3ー(4ージメチルアミノピペリジンー1
- ーイル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
- 20 (13) 3ー(3ージメチルアミノピロリジンー1ーイル)ー5
- ーメチルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
- (14) 5ーメチルー3ー(4ーモルホリノ)ー2Hーイソキノ
- リンー1ーオン、
- (15) 3ー(4ーアミノピペラジンー1ーイル)ー5ーメチルー2Hーイ
- 25 ソキノリンー1ーオン、
- (16) 3ー(4ージメチルアミノピペラジンー1ーイル)ー5ーメチルー
- 2Hーイソキノリンー1ーオン、
- (17) 3ー(4ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー5ーメ

- チル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
5 ル) -2H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) -2H-イ  
15 ソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(26) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -5-メトキシ  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (27) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-  
1-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
25 -イル) -2H-イソキノリン-1-オン、  
(30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1

- イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(32) 5—ブロモ—3—(4—ジメチルアミノピペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(33) 5—フルオロ—3—(4—(2—ヒドロキシエチル) ピ  
5 ペラジン—1—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(34) 6—メチル—3—(4—メチルピペラジン—1—イル)  
— 2H—イソキノリン—1—オン、  
(35) 3—(4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1—  
イル) — 6—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、  
10 (36) 8—メチル—3—(4—メチルピペラジン—1—イル)  
— 2H—イソキノリン—1—オン、  
(37) 7—ブロモ—3—(4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1  
—イル) — 2H—イソキノリン—1—オン、  
(38) 3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 5—ニトロ—2H—イ  
15 ソキノリン—1—オン、  
(39) 5—アミノ—3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 2H—イ  
ソキノリン—1—オン1水付加物、  
(40) 5—シアノ—3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 2H—イ  
ソキノリン—1—オン、  
20 (41) 3—[4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1—  
イル] — 8—メチル—2H—イソキノリン—1—オン、  
(42) 3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 5—トリフルオロメチ  
ル—2H—イソキノリン—1—オン、  
(43) 3—[4—(2—ヒドロキシエチル) ピペラジン—1—  
25 イル] — 7—メチル—1H—イソキノリン—1—オン、  
(44) 3—(4—メチルピペラジン—1—イル) — 5—メチルチオ—2H  
—イソキノリン—1—オン、  
(45) 5—ジメチルアミノ—3—(4—メチルピペラジン—1—イル) —



- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(46) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(47) 5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-  
5 2H-イソキノリン-1-オン、  
(48) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフル  
オロメチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(49) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メチルチ  
オ-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (50) 5-シアノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(51) 5, 7-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(52) 5, 7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
15 H-イソキノリン-1-オン、  
(53) 5, 7-ジブromo-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(54) 5, 7-ジフルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (55) 5-クロロ-7-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(56) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(57) 5, 7-ジクロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イ  
25 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(58) 5, 7-ジブromo-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イ

- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(59) 5-ブロモ-7-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(60) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (61) 3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(64) 3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(67) 3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ブチル) ピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)

ペンチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル) ピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、

(76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(81) 3-(ピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、

(82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、

(83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル) - 2H-イソキノリン-1-オン、

(84) 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル) - 2H-イソキノリン-1

- ーオン、  
(85) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(86) 3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-2  
5 H-イソキノリン-1-オン、  
(87) 3-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(88) 3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (89) 5-メチル-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(91) 3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-5  
15 -メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(92) 3-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
20 (94) 5-メチル-3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(96) 5-ブロモ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イ  
25 ソキノリン-1-オン、  
(97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、

- (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (101) 5,7-ジブromo-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (102) 5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (103) 5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (104) 5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (105) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (109) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、
- (111) 5-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-6H-チエ

- ノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、  
(1 1 2) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ [3,  
2-c] ピリジン-4-オン、  
(1 1 3) 6-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5H-チエ  
5 ノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(1 1 4) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ [f]  
イソキノリン-1-オン、  
(1 1 5) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベン  
ズ [f] イソキノリン-1-オン、  
10 (1 1 6) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ [h]  
イソキノリン-1-オン、  
(1 1 7) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベン  
ズ [h] イソキノリン-1-オン、  
(1 1 8) 7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-1, 6-ナフ  
15 チリジン-5-オン、  
(1 1 9) 7-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-6H-1,  
6-ナフチリジン-5-オン、  
(1 2 0) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン  
-4-オン、  
20 (1 2 1) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチ  
ル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(1 2 3) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(1 2 4) 8-ヒドロキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3  
25 H-キナゾリン-4-オン、  
(1 2 5) 8-フルオロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H  
-キナゾリン-4-オン、

- (1 2 6) 8-クロロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 2 7) 8-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 5 (1 2 8) 8-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 2 9) 8-ヒドロキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 0) 8-フルオロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 10 (1 3 1) 8-クロロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 2) 8-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 15 (1 3 3) 2-(1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 4) 2-((1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル)メチル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 5) 2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 20 (1 3 6) 2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 7) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 25 (1 3 8) 2-(1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- (1 3 9) 2-((1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-

- 3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (140) 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (141) 2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-  
 5 4-オン、  
 (142) 2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (143) 8-メチル-2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 10 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-  
 15 3H-キナゾリン-4-オン、  
 (147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび  
 (148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 20 から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 7. (151) (R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (152) (S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-  
 25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (153) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (154) 3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イ



- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(155) 3-(3-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(156) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (157) (R) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(158) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (159) 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、  
(162) 3-(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(163) 4-(4-メチルフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (164) 4-(4-フルオロフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(165) 8-メチル-2-(2-ピペリジノエチル) - 3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、  
(167) 4-(2-メトキシフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(168) 4-(3-メチルフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (169) 4-(2-メチルフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(170) 4-(3-メトキシフェニル) - 3-(1-メチルピペリジン-

- 4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(171) 5-メトキシメチルオキシ-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(173) 8-メチル-2- [5- (ジエチルアミノ) ペンチル] - 3H-  
5 キナゾリン-4-オン、  
(174) 8-メチル-2- [4- (ジエチルアミノ) ブチル] - 3H-キ  
ナゾリン-4-オン、  
(175) 8-メチル-2- [4- (ジメチルアミノ) ブチル] - 3H-キ  
ナゾリン-4-オン、  
10 (176) 8-メチル-2- [3- (ピロリジン-1-イル) プロピル] -  
3H-キナゾリン-4-オン、  
(177) 7- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 6H-1, 6-ナフ  
チリジン-5-オン1/10水付加物、  
(178) 5-メチル-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
15 イソキノリン-1-オン、  
(179) 4-メチル-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(180) 5- (ジメチルアミノ) - 3- (1-メチルピペリジン-4-イ  
ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (181) 5-アミノ-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(182) 4- (2-フルオロフェニル) - 3- (1-メチルピペリジン-  
4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
25 イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3,  
4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3- (3-ジメチルアミノプロピル)

- −2H−イソキノリン−1−オン、  
(186) 5−ヒドロキシ−3−(3−ジメチルアミノプロピル)−2H−  
イソキノリン−1−オン塩酸塩、  
(187) 5−メトキシメチルオキシ−3−(4−ジメチルアミノブチル)  
5 −2H−イソキノリン−1−オン、  
(188) 5−ヒドロキシ−3−(4−ジメチルアミノブチル)−2H−イ  
ソキノリン−1−オン塩酸塩、  
(189) 5−ヒドロキシ−3−(2−(ピペリジン−1−イル)エチル)  
−2H−イソキノリン−1−オン、  
10 (190) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−4  
−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(191) 3−(1−ベンジルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリ  
ン−1−オン、  
(192) 3−(1−メチルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリン  
15 −1−オン、  
(193) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−5  
−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(194) 3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イ  
ソキノリン−1−オン、  
20 (195) 3−(4−エチル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)  
−2H−イソキノリン−1−オン、  
(196) 3−(3−ヒドロキシメチル−4−プロピルピペラジン−1−イ  
ル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(197) 3−(4−ベンジル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イ  
25 ル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(198) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)  
−2H−イソキノリン−1−オン、  
(199) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチル−4−メチルピペラジ

- ン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノ  
リン-1-オン、  
(201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - 2H-イ  
5 ソキノリン-1-オン、  
(202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル) ピペリジン-1-イル) -  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-  
イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (204) 3-[4-(ジメチルアミノ) ブチル] - 2H-イソキノリン-  
1-オン、  
(205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラ  
ジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル) ピペリジン-1-イル) -  
15 2H-イソキノリン-1-オン、  
(207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
20 (209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2  
25 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) - 2H-イソキ

- ノリン-1-オン、  
(214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 ノリン-1-オン、  
(217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
15 H-イソキノリン-1-オン、  
(222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、  
20 (224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド 1/4 水付加物、  
(225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 3/4 水付加物、  
(226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1/2 水付加物、  
25 H-イソキノリン-1-オン 1/2 水付加物、  
(227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
(228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、  
(236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、  
15 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、  
25 (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、  
(244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)  
 -4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメ  
 5 チルアミノ)ブタンアミド、  
 (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、および  
 10 (249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン

から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

8. 一般式(I)において、

- 15 点線部分は単結合または二重結合を示し、  
 環A<sub>r</sub>はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、  
 Xはアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

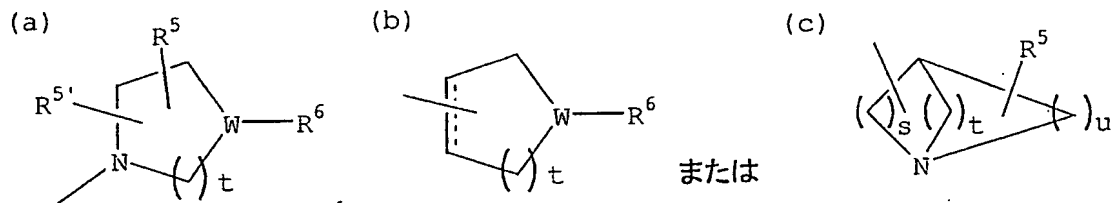
- 20 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -、  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - N(R<sup>4</sup>) - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、または  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1~10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素を示す。但し、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - が母核と結合する。)を示

- 25 し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、N、N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(c)を示す



5 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

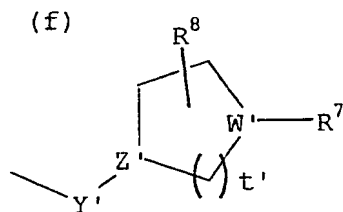
tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

10 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup>は水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スル

15 ファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式(f)を示す。



(式中、Y'は前記Yと同義である。

Z'は窒素原子を示す。

20 W'はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t'は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを



示すことができる。

$R^7$ は水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$ が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$ は水素を示す。))

- 5 ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

9. 一般式 (I) において、

点線部分は単結合または二重結合を示し、

環 Ar はベンゼン環またはナフタレン環を示すか、あるいはピリジン、ピ

- 10 ラゾールおよびチオフェンからなる群より選ばれる芳香族複素環を示し、

Xはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

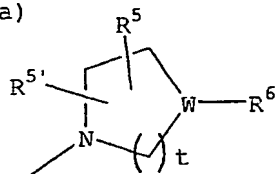
- 15  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。 $R^4$ は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

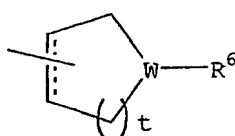
- 20  $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (c) を示す

(a)

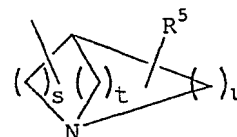


(b)



または

(c)



25

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

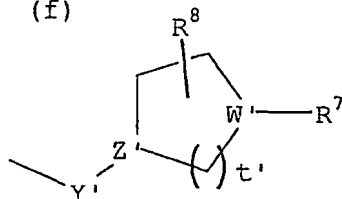
5 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

10 R<sup>6</sup>は水素、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式(f)を示す。

(f)



15 (式中、Y'は前記Yと同義である。

Z'は窒素原子を示す。

W'はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t'は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを

20 示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W'が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示す

25 ことを特徴とする上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

10. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-  
5 イソキノリン-1-オン、  
(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オン、  
(8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-  
15 2H-イソキノリン-1-オン、  
(10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
20 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-  
メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノ  
25 リン-1-オン、  
(17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メ  
チル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
5 — 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
10 (23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
15 (28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
20 (30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(32) 5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
25 (33) 5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(34) 6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

- 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-6-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
5 — 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(37) 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2 H-イソキノリン-1-オン、  
10 (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン1水付加物、  
(41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]  
15 — 7-メチル-1 H-イソキノリン-1-オン、  
(62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
20 (65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、  
(69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ)ピペリジン-1-イル]  
25 — 2 H-イソキノリン-1-オン、  
(70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-2 H-イソキノリン-1-オン、

- (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-

- 1-オン1/5水付加物、
- (83) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル
- 5-2H-イソキノリン-1-オン、
- (93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペ
- 15 リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,
- 25 3-c]ピリジン-7-オン、
- (112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-オン、
- (114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]

- イソキノリン-1-オン、  
(115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、  
(116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]  
5 イソキノリン-1-オン、  
(117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、  
(120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
15 ン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)  
25 -3H-キナゾリン-4-オン、  
(147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび  
(148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロ



ピル) - 2H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

11. (151) (R) - 3 - (2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (152) (S) - 3 - (2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (153) 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (154) 3 - (3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (155) 3 - (3-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (156) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (157) (R) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (158) 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (159) 8-メチル-2 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、
- (162) 3 - (3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (163) 4 - (4-メチルフェニル) - 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (164) 4 - (4-フルオロフェニル) - 3 - (1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (165) 8-メチル-2 - (2-ピペリジノエチル) - 3H-キナゾリン

- ー4ーオン、  
(166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-3  
H-キナゾリン-4-オン、  
(167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
5 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ) ペンチル]-3H-  
15 キナゾリン-4-オン、  
(175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ) ブチル]-3H-キ  
ナゾリン-4-オン、  
(176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル]-  
3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフ  
チリジン-5-オン1/10水付加物、  
(178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
25 イソキノリン-1-オン、  
(180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-

- イソキノリン-1-オン、  
(182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
5 イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イ  
15 ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(190) 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (191) 3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(192) 3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(193) 3-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-5  
25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(194) 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(195) 3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)

- − 2H−イソキノリン−1−オン、  
(196) 3−(3−ヒドロキシメチル−4−プロピルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(197) 3−(4−ベンジル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
5 (198) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(199) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチル−4−メチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
10 (200) 3−(4−ピペリジノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(201) 3−(3−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(202) 3−(3−(ジメチルカルバモイル)ピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
15 (203) 3−(3−ヒドロキシメチル−4−イソブチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(204) 3−[4−(ジメチルアミノ)ブチル]−2H−イソキノリン−1−オン、  
20 (205) 5−フルオロ−3−(3−ヒドロキシメチル−4−メチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(206) 3−(3−(ジメチルアミノメチル)ピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(207) 6−メチル−3−(1−メチルピペリジン−4−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
25 (208) 7−メチル−3−(1−メチルピペリジン−4−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(209) 8−メチル−3−(1−メチルピペリジン−4−イル)−2H−

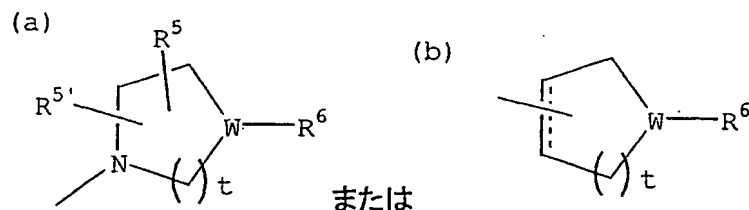
- イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2  
5 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)  
15 -2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル-1  
25 -イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1,5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-オン、  
(224) N,N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-

- 2H-1-オキシイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
 (225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
 H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、  
 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
 5 H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、  
 (227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキシイ  
 ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
 (228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-  
 2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソ  
 キノリン-1-オン、  
 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-  
 15 1-オン、  
 (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリ  
 ン-1-オン、  
 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン、  
 20 (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル  
 -2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、  
 (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メ  
 チル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、  
 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-  
 25 イソキノリン-1-オン、  
 (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)  
 -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-

- 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)  
 5-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、  
 (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、  
 (244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 10 (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
 15 イソキノリン-1-オン、  
 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および  
 (249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 20 から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 12. 一般式(I)において、  
 点線部分が二重結合を示し、  
 環Arがベンゼン環を示し、  
 25 Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子あるいは窒素原子を示し、  
 Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、  
 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ

シまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノを示すか、あるいは下記式 (a) または (b) を示す



5

(式中、点線部分が単結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

10 R<sup>6</sup>が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

13. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

15 環Arがベンゼン環を示し、

Xがハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

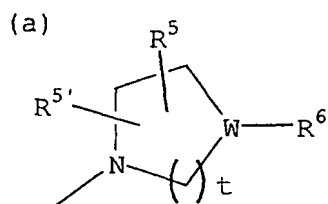
Yが—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>— (式中、mが0または1～3の整数を示す) を示し、

20 R<sup>1</sup>がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

R<sup>2</sup>が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、下記式 (a)、





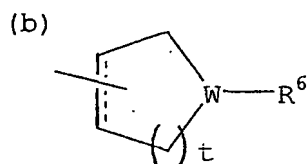
(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

t が 1 または 2 の整数を示す。

R<sup>5</sup>がヒドロキシアシルを示し、R<sup>5'</sup>は水素を示す。

5 R<sup>6</sup>が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

または下記式 (b) を示す



(式中、点線部分が単結合を示す。

Wが窒素原子を示す。

10 t が 2 の整数を示す。

R<sup>6</sup>がアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記 1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

14. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2

15 H-イソキノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

20 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ

- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル) - 5-メチル  
 5 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、  
 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オンおよび  
 10 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン  
 から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 15 15. (156) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
 20 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
 (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル) - 2H-イソキノリン-1-オン、および  
 (212) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン  
 25 から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。  
 16. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノ

ノリン-1-オン1/5水付加物、

(90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル  
-2H-イソキノリン-1-オンおよび

(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
5 イル)-2H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

17. 一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

10 環Arがベンゼン環を示し、

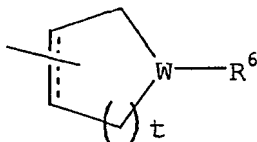
Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、  
あるいは窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ  
15 シまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノまたは下記式(b)を示す

(b)



(式中、点線部分が単結合を示す。

20 WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0~3の整数を示す。

R<sup>6</sup>が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記1.の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

25 18. 一般式(I)において、

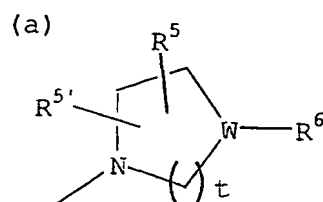
点線部分が二重結合を示し、

環A r がベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

- 5 Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1～10の整数を示す)を示し、  
 $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノまたは下記式 (a) を示す



- 10 (式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

$R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

- 15 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

19. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、

(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび

- 20 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

20. (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および
- 25

(212) (S) - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 5 - メチル - 2H - イソキノリン - 1 - オン

から選ばれる上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

5 21. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、または窒素原子を示し、

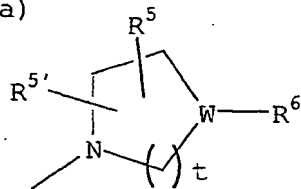
10 Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1~10の整数を示す) を示し、

$R^1$ がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$ が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、または下記式 (a) を示す

(a)



15 (式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0~3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

$R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

20 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

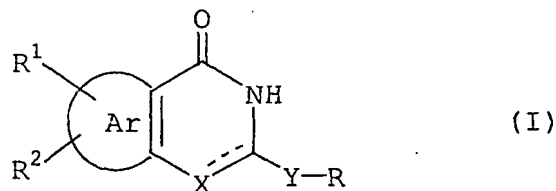
22. (1) 5 - メチル - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2

H - イソキノリン - 1 - オンである上記1. の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

25 23. 上記1. から22. のいずれかに記載の縮合ヘテロ環化合物、その

光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有する医薬。

#### 24. 一般式 (I)



5 [式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

10 Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 15 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結

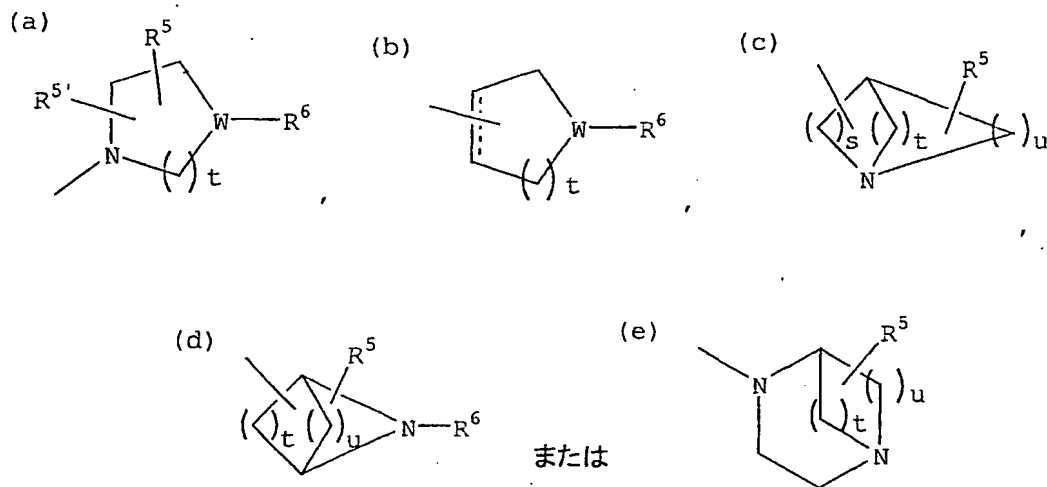
20 合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル

25 アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコシカルボニルアミノ、スルファ

モイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



5

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

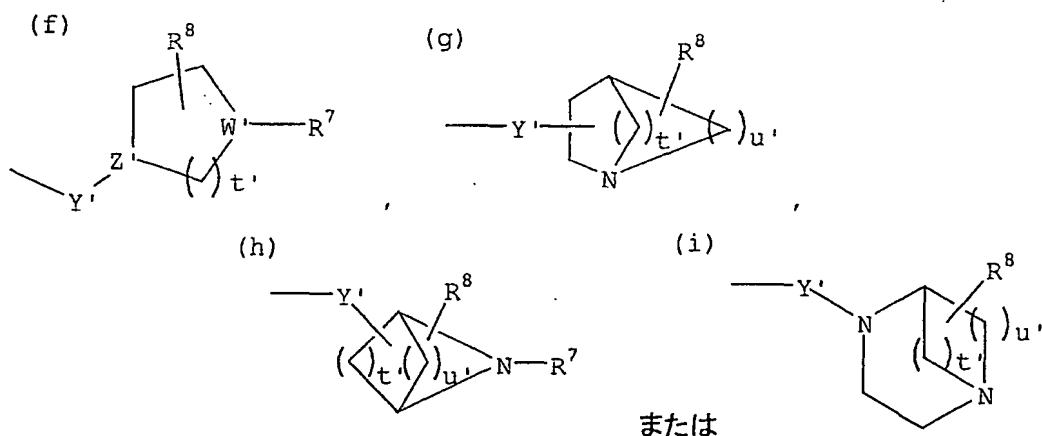
sは1～4の整数を示す。

10 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式(f)～(i)を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

5 W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

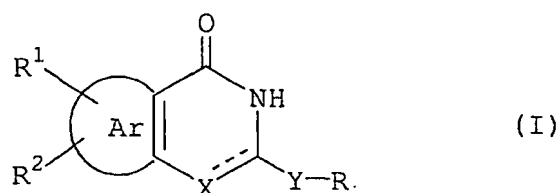
10 R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))] ]

15 により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ(ADP-リボース)合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療薬。

25. 一般式(I)





[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Yは

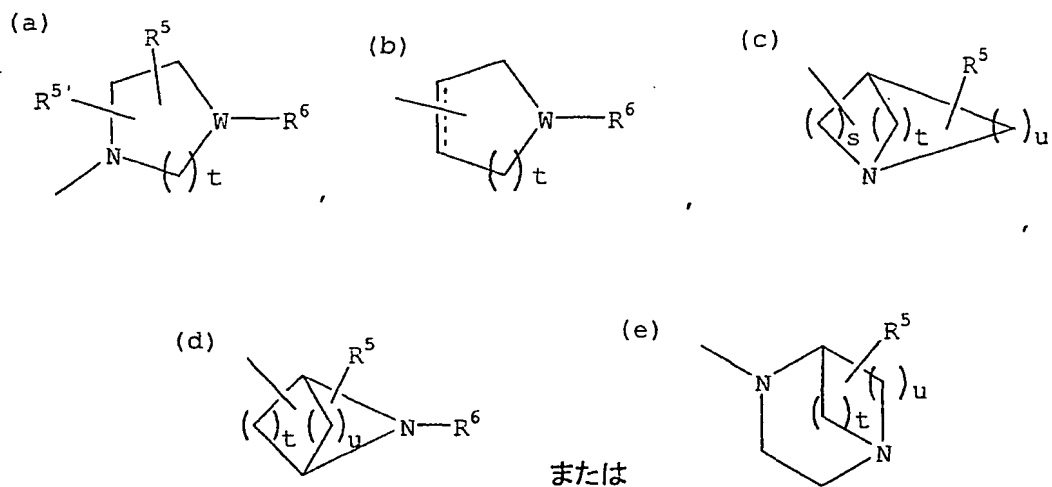
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル

20 アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。)

5 WはCHまたは窒素原子を示す。

s は 1 ～ 3 の整数を示す。

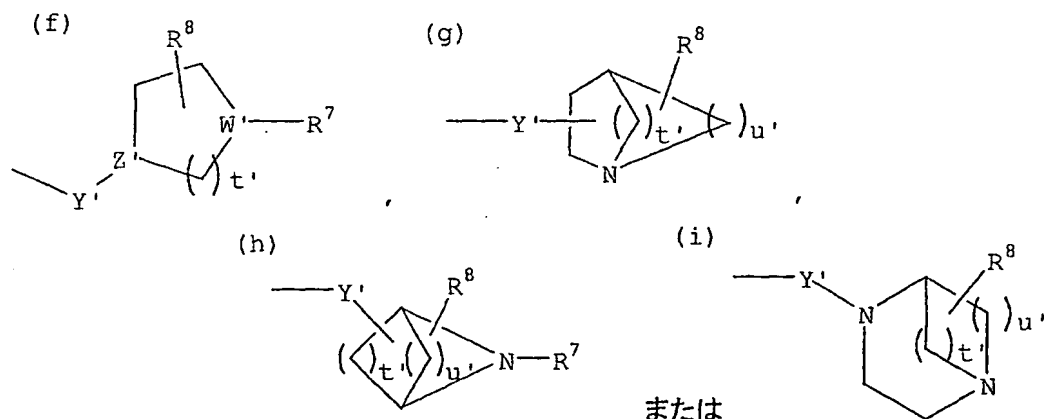
t は 0 ～ 3 の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは R<sup>5</sup> と R<sup>5'</sup> が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、またはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

15 (f) ～ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

W' はCHまたは窒素原子を示す。

5    t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

10    R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))

但し、(1) Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつRが4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、

15    ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=$

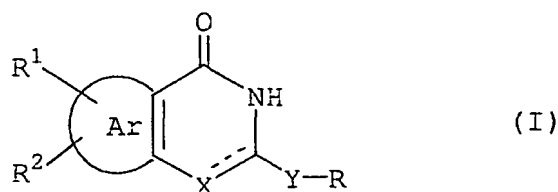
20    0)を示す場合、Rは式(b)～(d)のいずれかを示し、ZはCHを示す。]により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容

される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ（ADP-リボース）合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および／または治療薬。

26. 脳梗塞に用いられる上記24. または25. の予防および／または治療薬。

27. 脳梗塞急性期に用いられる上記24. から26. のいずれかの予防および／または治療薬。

28. 一般式（I）



10 [式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

15 Yは

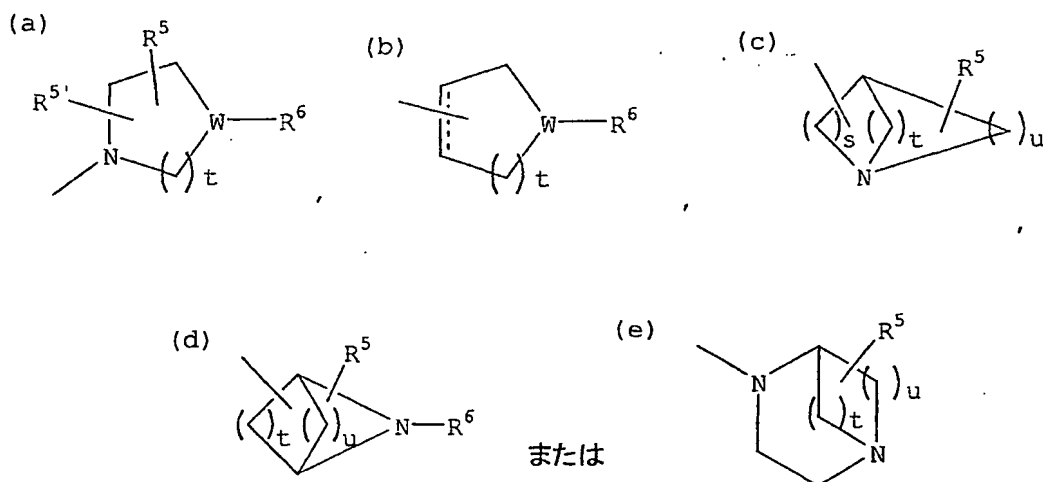
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 20 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結

25 合する。)を示す。

$R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。)

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~4の整数を示す。

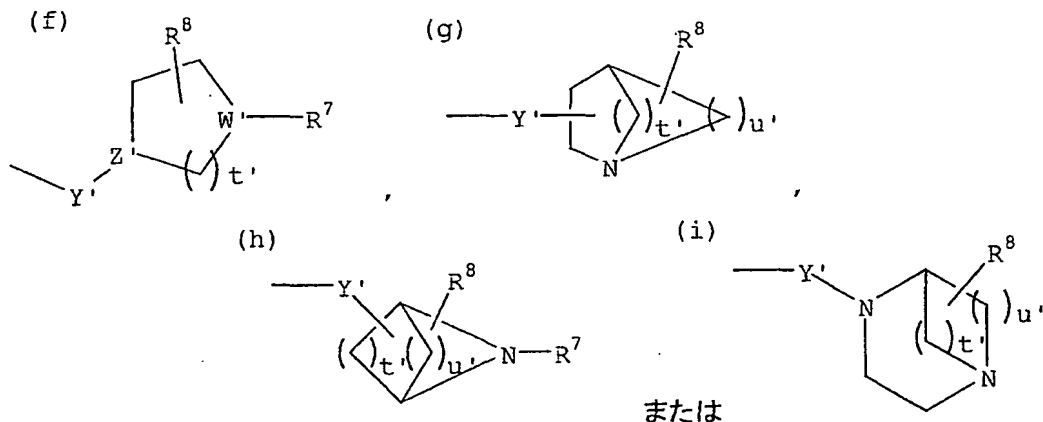
tは0~3の整数を示す。

uは1~3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、

アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ~ (i) を示す。



5

(式中、Y' は前記 Y と同義である。

Z' は CH または窒素原子を示す。

W' は CH、窒素原子または酸素原子を示す。

10 t' は 1 ~ 3 の整数を示す。

u' は 1 ~ 3 の整数を示す。

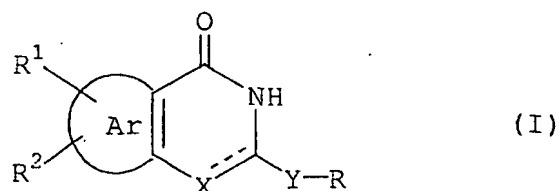
但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup> はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、  
15 アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、  
アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup> は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。)))]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容  
20 される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ (ADP  
ーリボース) 合成酵素阻害剤。

## 29. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 5 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

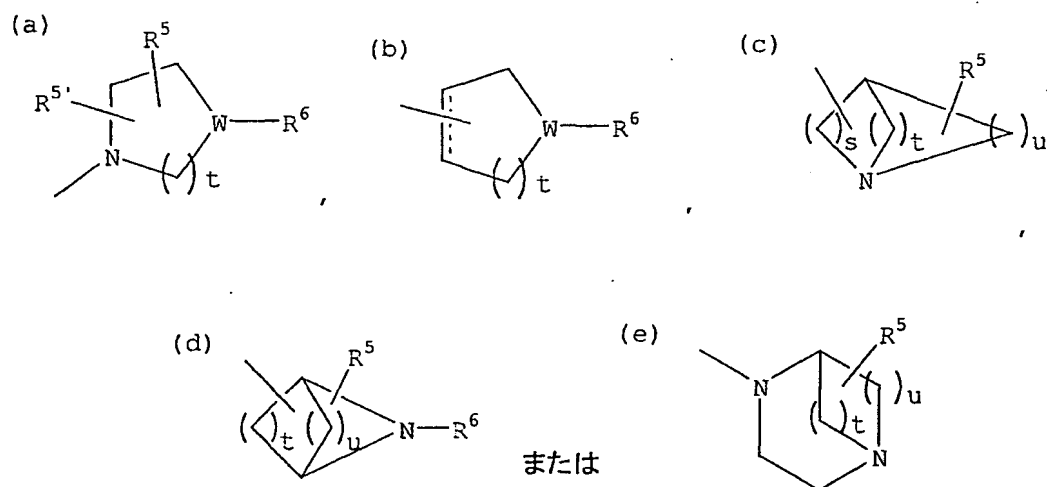
Yは

- 10  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、  
 $-(CH_2)_m-CO-N(R^4)-(CH_2)_n-$ 、  
 $-(CH_2)_m-CO-O-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$

- 15 (式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示す。

- 20 R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示す。

- 25 Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。)

WはCHまたは窒素原子を示す。

5 sは1～3の整数を示す。

tは0～3の整数を示す。

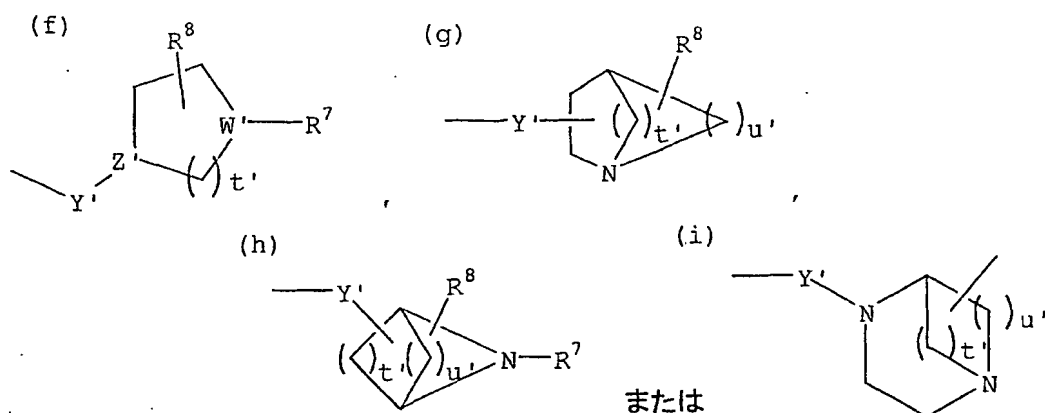
uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

15 (f)～(i)を示す。





(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

W' はCHまたは窒素原子を示す。

5 t' は1～3の整数を示す。

u' は1～3の整数を示す。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアリル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

10 R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアリルを示す。))

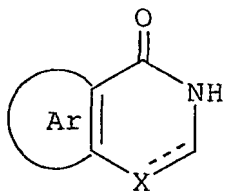
但し、(1) Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m=0)を示し、かつRが4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、

15 ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m=

20 0)を示す場合、Rは上記式(b)～(d)のいずれかを示し、ZはCHを示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ（ADP-リボース）合成酵素阻害剤。

5 本明細書における「母核」とは



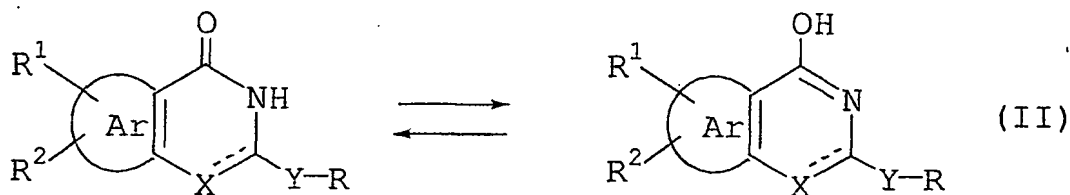
で表される部分である。また、「点線部分」とは、



10 で表される部分であり、すなわち点線で表された結合と実線で表された結合とからなる。「点線部分が2重結合」とは点線で表された結合が単結合であることを指し、「点線部分が単結合」とは点線で表された結合が存在しないことを指す。

また、本願明細書中、「チオール」とは-SH基のことである。

15 一般式（I）の化合物は下記式（II）のように互変異性体の形態を取りうる。本発明では両互変異性体も含有する。



上記一般式（I）における各基の具体例は次の通りである。

20 環Arにおける芳香族複素環とはその環内に異原子として1～2個の窒素、酸素、硫黄を有する5員環または6員環の芳香環を示し、ピリジン、フラン、チオフェン、ピリミジン、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピラゾールなどが挙げられ、中でもピリジン、チオフェン、

ピラゾールが好ましい。

$R^1$ および $R^2$ における置換基の具体例は次のとおりであり、環Arの任意の炭素原子上に置換される。

- 5 (1) ハロゲン：フッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、中でもフッ素、塩素、臭素が好ましい。
- (2) アルキル：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどが挙げられ、中でもメチルが好ましい。
- (3) アルコキシ：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルと酸素  
10 原子とから構成されるアルコキシであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられ、中でもメトキシが好ましい。
- (4) ハロアルキル：1または2以上のハロゲン原子で置換された炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであり、ハロゲン原子としては上記  
15 (1)と同様なものが挙げられ、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-トリフルオロエチルなどが挙げられ、中でもトリフルオロメチルが好ましい。
- (5) ヒドロキシ。
- 20 (6) アミノ。
- (7) ジアルキルアミノ：アルキル部は同一または異なって、独立に炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるジアルキルアミノであり、アルキル部は環を形成しても良い。例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-  
25 イル等が挙げられ、中でもジメチルアミノが好ましい。
- (8) ニトロ。
- (9) シアノ。
- (10) アシル：直鎖状または分岐鎖状のアルキルとカルボニルから構成さ

れる、総炭素数が1～4であるアシルであり、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリルなどが挙げられる。

(11) カルボキシ。

(12) エステル：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシとカルボニルから構成されるエステルであり、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

(13) カルバモイル。

(14-1) N-アルキルカルバモイル：炭素数1～4であるモノアルキルアミノとカルボニルから構成されるN-アルキルカルバモイルであり、例えばN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイルなどが挙げられる。

(14-2) N, N-ジアルキルカルバモイル：ジアルキルアミノ（上記(7)と同義）とカルボニルから構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルであり、例えばN, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイルなどが挙げられる。

(15-1) アシルアミノ：アシル（上記(10)と同義）とアミノから構成されるアシルアミノであり、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどが挙げられる。

(15-2) ジアシルアミノ：2つのアシル（上記(10)と同義）とアミノから構成されるジアシルアミノであり、アシル部は独立しており、同一でも異なってもよく、例えばN, N-ジアセチルアミノ、N, N-ジプロピオニルアミノ、N, N-ジブチリルアミノなどが挙げられる。

(16) チオール。

(17) アルキルチオ：炭素数1～4の直鎖状または分岐鎖状のアルキルと硫黄原子とから構成されるアルキルチオであり、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどが挙げられ、中でもメチルチオが好ま

しい。

(18) アルコキシカルボニルアミノ：エステル（上記（12）と同義）とアミノから構成されるアルコキシカルボニルアミノであり、例えばメトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノなどが挙げられる。

(19) スルファモイル。

(20-1) N-アルキルスルファモイル：アルキル部が上記（2）と同義であるモノアルキルアミノとスルホンから構成されるN-アルキルスルファモイルであり、例えばN-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイルなどが挙げられる。

(20-2) N, N-ジアルキルスルファモイル：ジアルキルアミノ（上記（7）と同義）とスルホンから構成されるN, N-ジアルキルスルファモイルであり、例えばN, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイルなどが挙げられる。

(21) アルコシアルキルオキシ：アルコキシ、アルキルおよび酸素から構成されるアルコシアルキルオキシであり、アルコキシおよびアルキルはそれぞれ、前記（3）および（2）と同義であり、例えばメトキシメチルオキシ、エトキシメチルオキシなどが挙げられ、中でもメトキシメチルオキシが好ましい。

Xにおける置換基を説明する。アルキルとしては $R^1$ におけるアルキルと同様のものを挙げることができ、中でもメチルが好ましい。芳香族複素環基としては環Arにおける芳香族複素環と同様のものの一価の基を挙げるができる。フェニル及び芳香族複素環基に置換していてもよい置換基としては $R^1$ および $R^2$ と同様のものを挙げることができ、中でもアルキル（好ましくはメチル）、ハロゲン（好ましくは塩素、フッ素）、アルコキシ（好ましくはメトキシ）が好ましい。

R<sup>4</sup>におけるアルキルとしてはR<sup>1</sup>におけるアルキルと同様のものを挙げる  
ことができる。

Rにおけるモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノとしては、それぞれR<sup>1</sup>  
におけるアルキルで置換されたアミノ、R<sup>1</sup>におけるジアルキルアミノと同様  
5 のものを挙げることができ、ジアルキルアミノの具体例としては、ジメチル  
アミノ、ジエチルアミノが好ましい。

R<sup>5</sup>およびR<sup>5'</sup>における種々の置換基または置換基の構成要素である、アル  
キルおよびアルコキシとしては、前記と同様のもの（例えばR<sup>1</sup>のそれ）が挙  
げられ、ヒドロキシアルキルとしては、ヒドロキシメチルが好ましく、ジ  
10 アルキルカルバモイルとしては、ジメチルカルバモイルが好ましく、ジアルキ  
ルアミノアルキルとしてはジメチルアミノメチルが好ましく、アルコキシカル  
ボニルとしては、エトキシカルボニルが好ましい。

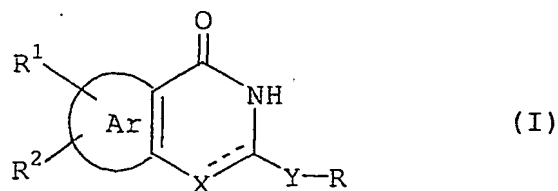
R<sup>6</sup>における置換基を説明する。モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、  
アルキル、アルコキシカルボニル、アシルとしては、前述のモノアルキルア  
15 ミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル（上記（1 2）  
と同義）、アシルと同様のものを挙げることができ、アルキルとしては、メチ  
ル、エチル、プロピル、イソブチルが好ましく、ジアルキルアミノとしては、  
ジメチルアミノが好ましく、アルコキシカルボニルとしては、エトキシカル  
ボニルが好ましい。アシルアミノとしてはホルミルアミノ、アセチルアミノ、  
20 プロピオニルアミノ、2-メチルプロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど  
から選ばれる炭素数1～4のアシルとアミノ基から構成される基を挙げるこ  
とができる。アシル部に置換基を有していてもよく、好ましくはハロゲン（特  
に、フッ素）が挙げられ、例えばトリフルオロアセチルアミノが挙げられる。  
アルキルスルホニルは、上記（2）と同義であるアルキルとスルホニルから  
25 構成されるアルキルスルホニルであり、例えばメタンスルホニルが好ましい。  
アルキルスルホニルアミノとしては、前記アルキルスルホニルとアミノから  
構成されるアルキルスルホニルアミノであり、例えば、メチルスルホニルア  
ミノ、エチルスルホニルアミノ等が挙げられ、中でもメチルスルホニルアミ

- ノが好ましい。置換基を有していてもよいベンゾイルアミノにおける置換基としては $R^1$ における置換基と同様のものを挙げることができる。アリーラルキルとしては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられ、中でもベンジルが好ましい。式(a)がピペラジンを示す場合の $R^6$ は、ヒドロキシアルキルを示すことができ、ヒドロキシアルキルとしてはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、4-ヒドロキシブチルなどの炭素数1~4の直鎖または分岐鎖状アルキルと水酸基から構成される基を挙げることもでき、中でもヒドロキシエチルが好ましい。
- 10  $R^7$ における種々の置換基または置換基の構成要素であるアルキルおよびアシルとしては、前記と同義のものが挙げられ、中でも、アルキルとしては、メチルが好ましい。置換基を有していてもよいベンゾイルアミノにおける置換基としては $R^1$ における置換基と同様のものを挙げることもできる。

$R^8$ におけるアルキルとしては、前記と同義のものが挙げられる。

15

一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

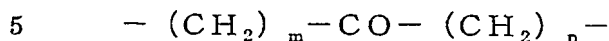
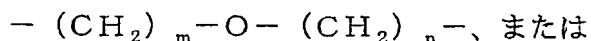
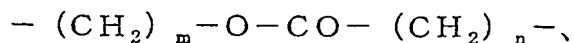
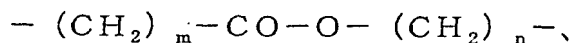
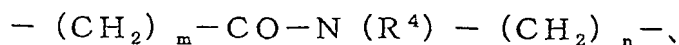
環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 20 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Yは

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

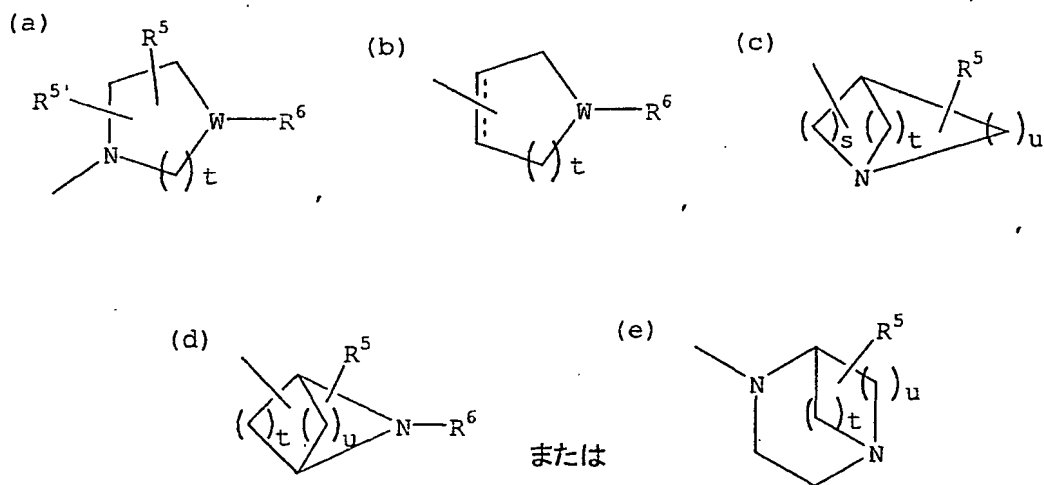
- 25 —(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、



(式中、 $m$ 及び $n$ は同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $\text{R}^4$ は水素またはアルキルを示す。但し、 $-(\text{CH}_2)_m-$ が母核と結合する。)を示す。

- $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、
- 10 アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、 $\text{N}$ -アルキルカルバモイル、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、 $\text{N}$ -アルキルスルファモイル、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルスルファモイル
- 15 またはアルコキシアルキルオキシを示す。

$\text{R}$ はアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



- 20 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。



WはCHまたは窒素原子を示す。

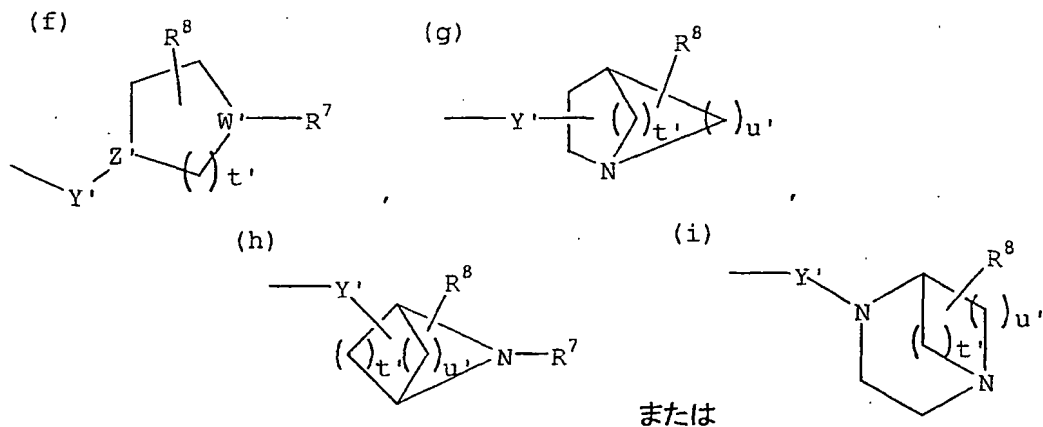
sは1～4の整数を示す。

tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

- 5  $R^5$ 及び $R^{5'}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

- $R^6$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式(f)～(i)を示す。



- 15 (式中、 $Y'$ は前記Yと同義である。

$Z'$ はCHまたは窒素原子を示す。

$W'$ はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$ は1～3の整数を示す。

$u'$ は1～3の整数を示す。

- 20 但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $R^6$ はヒドロキシアルキルを示すことができる。

$R^7$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、 $W'$ が酸素原子である場合には存在しない。

5  $R^8$ は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))]

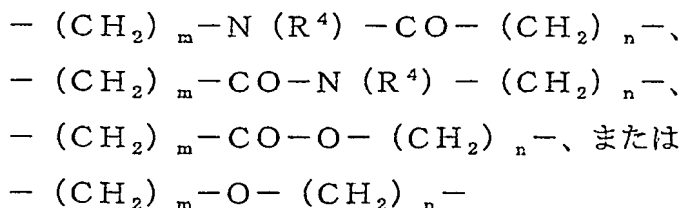
により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物およびそれらの水付加物（以下、これらを特に区別しない限り、まとめて縮合ヘテロ環化合物と略する）は、高いPARP阻害作用を示し、ポリ（ADP-リボース）合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および／または治療薬として有用であり、中でも脳梗塞（急性期）  
10 に用いることができる。また、縮合ヘテロ環化合物はポリ（ADP-リボース）合成酵素阻害剤としても有用である。

縮合ヘテロ環化合物において、(1) Xが無置換の炭素原子を示し、環Arがベンゼン環を示し、Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつRがモノ  
15 アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピペリジニル、3-メチル-1-ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、 $R^1$ はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、Rは上記式  
20 (b) ~ (d) のいずれかを示す化合物は新規化合物である。

縮合ヘテロ環化合物の態様として、例えば、一般式(I)中、

[1] Yが

$-(CH_2)_m-$



- 5 (式中、 $m$ 及び $n$ が同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $\text{R}^4$ が水素またはアルキルを示す。但し、 $-(\text{CH}_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
10 ロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、 $\text{N}$ -アルキルカルバモイル、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、 $\text{N}$ -アルキルスルファモイルまたは $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルスルファモイルを示し、

- 15  $s$ が1～4の整数を示し、

$\text{W}'$ がCHまたは窒素原子を示し、

- かつ、(1)  $\text{Y}$ が $-(\text{CH}_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつ $\text{R}$ が4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、 $\text{R}^1$ はハロゲン、アルキ  
20 ル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、 $\text{N}$ -アルキルカルバモイル、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、 $\text{N}$ -アルキルスルファモイルまたは $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジアルキルスル  
25 ファモイルを示し、(2)  $\text{X}$ が窒素原子を示し、かつ $\text{Y}$ が $-(\text{CH}_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、 $\text{R}$ は式(b)～(d)のいずれかを示し、 $\text{Z}$ はCHを示し、  
(3) 上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $\text{R}^6$ はヒドロキシアルキルを示さない化合物；

[2] Xがアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子を示す化合物；

- [3] R<sup>1</sup>がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、
- 10 R<sup>2</sup>が水素を示す化合物などが挙げられる。

好ましい縮合ヘテロ環化合物として、例えば、一般式 (I) 中、

[A] 点線部分が単結合または二重結合を示し、

環A<sub>r</sub>がベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、

- Xがアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、
- 15 Yが

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N (R<sup>4</sup>) —CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

- 20 (式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコキシアルキルオキシを示し、
- 25

Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは上記式 (a) ~ (d)

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

sが1～4の整数を示す。

tが0～3の整数を示す。

5 uが1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup>が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、  
10 アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式(f)

(式中、Y'が前記Yと同義である。

Z'がCHまたは窒素原子を示す。

W'がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

15 t'が1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>がヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>が水素またはアルキルを示す；但し、W'が酸素原子である場合には存在しない。

20 R<sup>8</sup>が水素を示す。))を示す化合物が挙げられ、

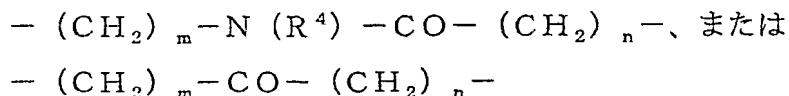
[B] 点線部分が単結合または二重結合を示し、

環Arがベンゼン環、ナフタレン環、またはピリジン、ピラゾールおよびチオフェンから選ばれる芳香族複素環を示し、

Xがアルキルまたはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より  
25 選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、



(式中、 $m$ 及び $n$ が同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。 $R^4$ が水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

- 5  $R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $N$ ,  $N$ -ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

$R$ がジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは上記式(a)

- 10 ~ (d)

(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

$W$ がCHまたは窒素原子を示す。

$s$ が1～4の整数を示す。

$t$ が0～3の整数を示す。

- 15  $u$ が1～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

- 20  $R^6$ が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式(f)

(式中、 $Y'$ が前記 $Y$ と同義である。

$Z'$ が窒素原子を示す。

$W'$ がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

- 25  $t'$ が1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $R^6$ がヒドロキシアルキルを示すことができる。

$R^7$ が水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$ が酸素原子である場合には存

在しない。

$R^8$ が水素を示す。))を示す；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示す化合物がより好ましく、

5 [C] 点線部分は単結合または二重結合を示し、

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、

Xはアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

10  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $R^4$ は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示

15 し、

$R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～

20 (c)

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

tは0～3の整数を示す。

25 uは1～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ は水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリーラルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式 (f)

(式中、 $Y'$  は前記 $Y$ と同義である。

5  $Z'$  は窒素原子を示す。

$W'$  は $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  は1～3の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$ はヒドロキシアルキルを示すことができる。

10  $R^7$ は水素またはアルキルを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$ は水素を示す。)) を示す化合物がさらにより好ましく、中でも

[D] 点線部分は単結合または二重結合を示し、

環 $A_r$ はベンゼン環またはナフタレン環を示すか、あるいはピリジン、ピ

15 ラゾールおよびチオフェンからなる群より選ばれる芳香族複素環を示し、

$X$ はハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

$Y$ は

20  $-(CH_2)_m-$ 、

$-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または

$-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、 $m$ 及び $n$ は同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。 $R^4$ は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示し、

25  $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、 $N$ 、 $N$ —ジアルキルカルバモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

$R$ はジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a)



～ (c)

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

5 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

10 R<sup>6</sup>は水素、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、アルキルスルホニルアミノまたは上記式(f)

(式中、Y'は前記Yと同義である。

Z'は窒素原子を示す。

15 W'はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t'は1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W'が酸素原子である場合には存

20 在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))を示す；

但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示す化合物が好ましく、さらに

[E] 点線部分は二重結合を示し、

25 環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは0または1～10の整数を示す)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R$ がジアルキルアミノを示すか、あるいは上記式 (a) または (b)

(式中、点線部分が単結合を示す。

- 5  $W$ がCHまたは窒素原子を示す。

$t$ が0～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。  
 $R^6$ が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す)を示す化合物が好ましく、特に

- 10 [F] 点線部分が二重結合を示し、

環Arがベンゼン環を示し、

Xがハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

- 15 Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、 $m$ が0または1～3の整数を示す)を示し、

$R^1$ がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$ が水素を示し、

$R$ がジアルキルアミノ、上記式 (a)

(式中、 $W$ がCHまたは窒素原子を示す。

- 20  $t$ が1または2の整数を示す。

$R^5$ がヒドロキシアルキルを示し、 $R^{5'}$ は水素を示す。

$R^6$ が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

または上記式 (b)

(式中、点線部分が単結合を示す。

- 25  $W$ が窒素原子を示す。

$t$ が2の整数を示す。

$R^6$ がアルキルを示す。)を示す化合物が好ましい。

縮合ヘテロ環化合物の具体例としては、本発明の実施例化合物が挙げられ、

中でも、

- (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(19) 5 − ヒドロキシ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル) − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(20) 5 − フルオロ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)  
5 − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(21) 5 − クロロ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)  
− 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(22) 5 − ブロモ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)  
− 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
10 (23) 8 − クロロ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)  
− 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(24) 7 − メチル − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル) − 2 H − イ  
ソキノリン − 1 − オン、  
(25) 7 − ブロモ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)  
15 − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(28) 5 − フルオロ − 3 − (4 − ジメチルアミノピペリジン −  
1 − イル) − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(29) 5 − クロロ − 3 − (4 − ジメチルアミノピペリジン − 1  
− イル) − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
20 (30) 6 − クロロ − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)  
− 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(31) 7 − ブロモ − 3 − (4 − ジメチルアミノピペリジン − 1  
− イル) − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(32) 5 − ブロモ − 3 − (4 − ジメチルアミノピペリジン − 1  
25 − イル) − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(33) 5 − フルオロ − 3 − (4 − (2 − ヒドロキシエチル) ピ  
ペラジン − 1 − イル) − 2 H − イソキノリン − 1 − オン、  
(34) 6 − メチル − 3 − (4 − メチルピペラジン − 1 − イル)

- ー 2H-イソキノリン-1-オン、  
(35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) -6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
5 -2H-イソキノリン-1-オン、  
(37) 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、  
(38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) -5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリン-1-オン1水付加物、  
(41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] -8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]  
15 [7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン、  
(62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン、  
(63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン、  
(66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン、  
(69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル]  
25 -2H-イソキノリン-1-オン、  
(70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン、

- (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-

- 1-オン 1/5 水付加物、  
(83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル  
5 -2H-イソキノリン-1-オン、  
(93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イ  
ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン、  
10 (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、  
(98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニ  
ル-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物、  
(99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペ  
15 リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペ  
リジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ [2,  
25 3-c] ピリジン-7-オン、  
(112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ [3,  
2-c] ピリジン-4-オン、  
(114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ [f]

- イソキノリン-1-オン、  
 (115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、  
 (116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]  
 5 イソキノリン-1-オン、  
 (117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、  
 (120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 10 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
 15 ン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
 20 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
 (146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)  
 25 -3H-キナゾリン-4-オン、  
 (147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および  
 (148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2



H-イソキノリン-1-オン;並びに

(151) (R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(152) (S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(153) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、

(154) 3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

10 (155) 3-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(157) (R)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(158) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

(159) 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3H-キナゾリン-4-オン、

20 (162) 3-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(163) 4-(4-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(164) 4-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

25 (165) 8-メチル-2-(2-ピペリジノエチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

(166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-3

- H-キナゾリン-4-オン、
- (167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
- (175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 15 (176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-3H-キナゾリン-4-オン、
- (177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オン1/10水g、物、
- 20 (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-

- 4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 3,  
5 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)  
- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-  
イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
10 (187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)  
- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル) - 2H-イ  
ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル)  
15 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(190) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4  
-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(191) 3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル) - 2H-イソキノリ  
ン-1-オン、  
20 (192) 3-(1-メチルピペリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン  
- 1-オン、  
(193) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5  
-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(194) 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イ  
25 ソキノリン-1-オン、  
(195) 3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)  
- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(196) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イ

- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(197) 3-(4-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(198) 5-ブromo-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)  
5 - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(199) 5-ブromo-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (204) 3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-

- イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(212) (S) - 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
15 (219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル-1-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、  
25 (224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル) - 2H-1-オキシイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
(225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル) - 2

- H-イソキノリン-1-オン 3/4 水付加物、  
 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
 H-イソキノリン-1-オン 1/2 水付加物、  
 (227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイ  
 5 ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
 (228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-  
 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (229) 3-(ジメチルアミノ) メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル]-2H-イソ  
 10 キノリン-1-オン、  
 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (232) 3-[(モルホリン-1-イル) メチル]-2H-イソキノリン-  
 1-オン、  
 (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル) メチル]-2H-イソキノリ  
 15 ン-1-オン、  
 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル) プロピル]-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン、  
 (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル  
 -2H-イソキノリン-1-オン 1/4 水付加物、  
 20 (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メ  
 チル-2H-イソキノリン-1-オン 1/10 水付加物、  
 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ) ピペリジン-4-イル)  
 25 -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-  
 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソ

- キノリン-1-オン、  
(241) N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)  
-2-(ジメチルアミノ) アセタミド、  
(243) N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)  
5 -3-(ジメチルアミノ) プロパンアミド、  
(244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル) -5-メチル  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(245) N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)  
-4-(ジメチルアミノ) ブタンアミド、  
10 (246) N-(2H-1-オキシイソキノリン-3-イル) -4-(ジメ  
チルアミノ) ブタンアミド、  
(247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) -2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル) -2H-  
15 イソキノリン-1-オン、および  
(249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル) -2H-イソキノリン  
-1-オンが好ましい。括弧内の数字は実施例番号を表す。  
より好ましい具体例としては、  
(1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル) -2H-イソ  
20 キノリン-1-オン、  
(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、

- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン;並びに
- 10 (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、および
- 20 (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンが挙げられ、中でも
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- 25 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン;並びに



- (156) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル)
- 10 - 2H-イソキノリン-1-オン、および
- (212) (S) - 3 - (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンが好ましい。
- 本発明の縮合ヘテロ環化合物は水溶液中で安定であるが、中でも、
- 一般式 (I) において、
- 15 点線部分が二重結合を示し、
- 環  $A_r$  がベンゼン環を示し、
- X が置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、
- Y が  $-(CH_2)_m-$  (式中、m は 0 または 1 ~ 10 の整数を示す) を示し、
- 20  $R^1$  および  $R^2$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、
- R がジアルキルアミノまたは上記式 (b)
- (式中、点線部分が単結合を示す。
- W が CH または窒素原子を示す。
- 25 t が 0 ~ 3 の整数を示す。
- $R^6$  が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。) を示す化合物は安定性により優れており、これらの化合物中、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-

1-オン1/5水付加物、

(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび

(121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-

5 キナゾリン-4-オンが好ましい。

また、本発明の縮合ヘテロ環化合物は、アドレナリン $\alpha$ 1受容体への親和性が低く、中でも

一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

10 環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ

15 シまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノまたは上記式(a)

(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0~3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

20 R<sup>6</sup>が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)を示す化合物はさらに低く、これらの化合物中、

(156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-

25 -イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンが好ましい。

一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、または窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$ （式中、mは0または1～10の整数を示す）を示し、

R<sup>1</sup>がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

5 R<sup>2</sup>が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、または上記式（a）

（式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

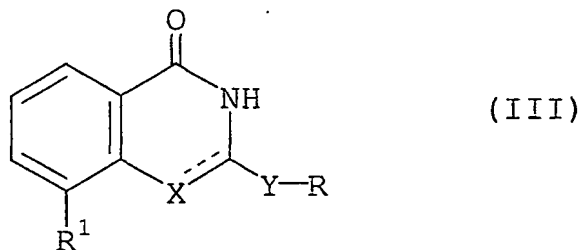
tが0～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

10 R<sup>6</sup>が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。）を示す化合物はP A R P阻害作用の点で従来の化合物よりも優れており、これらの化合物中、特に

（1）5-メチル-3-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2H-イソキノリン-1-オンが好ましい。

15 R<sup>1</sup>の置換位置としては、環A rがベンゼン環である時、下記式（III）



の位置に置換されているのが好ましい。

一般式（I）の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸）または有機酸との酸付加塩が挙げられる。また、

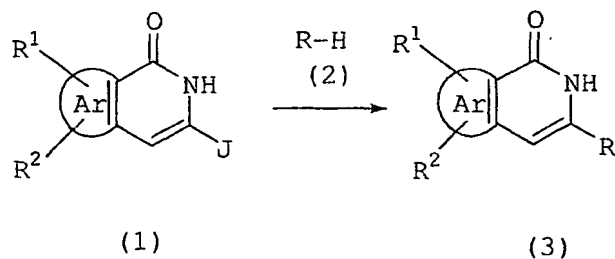
20 化合物の結晶化を目的としてシュウ酸塩とすることもできる。

一般式（I）の化合物およびその医薬上許容しうる塩は、水付加物、水和物および溶媒和物として存在することもあるので、これらの水付加物（1/2水付加物、1/4水付加物、1/5水付加物、1/10水付加物、3/4水付加物、1水付加物など）、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般

式 (I) の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも 2 種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびその混合物（ラセミ体を含む）は本発明に包含される。

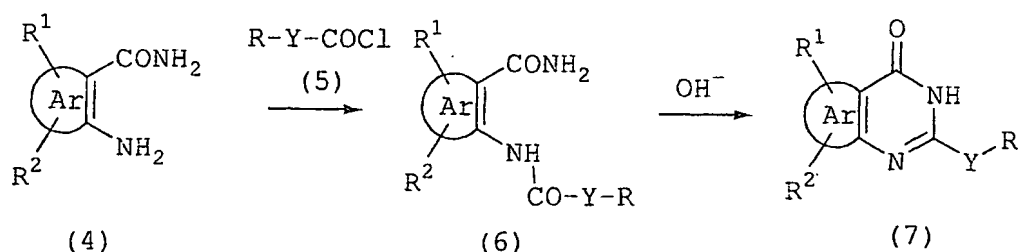
一般式 (I) に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。後記反応式群において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

#### 合成法 1



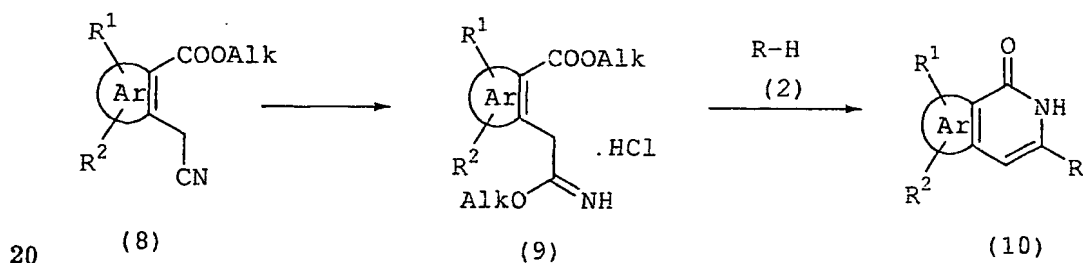
ベリヒテ (Chem. Ber.) 第 102 巻, 3656-3665 頁, 1969 年に記載の一般式 (1) の化合物 (式中、J は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの有機合成化学上一般的に用いられる脱離基を示す) と一般式 (2) の化合物を炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下または非存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノールなどのアルコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など) 中または無溶媒で、室温から溶媒の還流温度で 0.1 (6 分) ~ 48 時間反応させることによって一般式 (3) の化合物を得ることができる。

#### 合成法 2



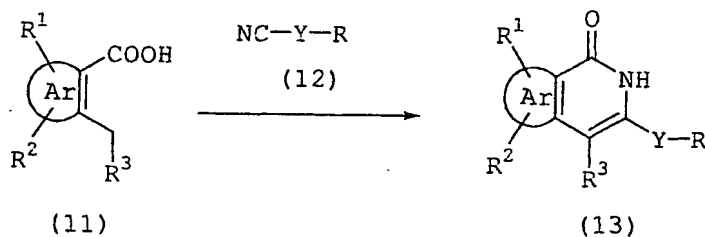
一般式(4)の化合物(式中、環Ar、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同義である)を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(塩化メチル、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温から溶媒の還流温度で0.1(6分)~48時間酸クロライド(5)と反応させる事によって一般式(6)の化合物を得る。続いて一般式(6)の化合物をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ピリジン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温から溶媒の還流温度で0.1(6分)~48時間反応させて一般式(7)に示した化合物を得ることができる。

### 合成法3



- 一般式 (8) の化合物 (式中、A l k は炭素数 1 ~ 4 のアルキルを示す) を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ヘキサン、シクロヘキサン、ペンタンまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、 $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 室温で塩酸ガスを吹き込むかまたは塩酸-メタノール、塩酸-エタノール、塩酸-プロパノール、塩酸-イソプロパノール、塩酸-ブタノール、塩酸-ジエチルエーテル、塩酸-ジイソプロピルエーテル、塩酸-テトラヒドロフラン、
- 10 塩酸-1, 4-ジオキサン溶液を加え、0. 1 (6 分) ~ 4 8 時間反応させることで一般式 (9) の化合物を得ることができる。一般式 (9) の化合物を反応の進行を阻害しない適当な溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ヘキサン、シクロヘキサン、ペンタンまたはこれらの任意の混合溶媒など) 中、 $-78^{\circ}\text{C}$  ~ 溶媒の還流温度で一般式 (2) の化合物と 0. 1 (6 分) ~ 4 8 時間反応させることで一般式 (10) の化合物を得ることができる。

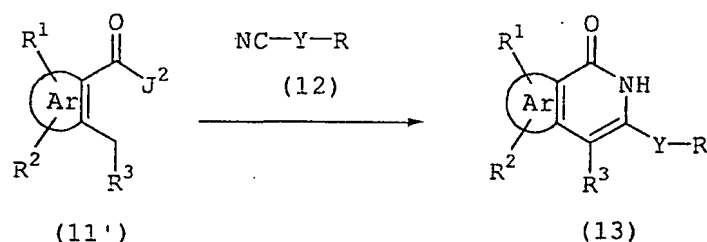
#### 合成法 4



- 20 一般式 (11) の化合物 (式中、R<sup>3</sup> は水素、アルキル、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示す; アルキルとしては R<sup>1</sup> におけるアルキルと同様のものを挙げることができ、中でもメチルが好ましい。芳香族複素環基としては環 A r における芳香族複素環と同様のものの一価の基を挙げるができる。フェニル及び芳香族複素

環基に置換していてもよい置換基としては $R^1$ および $R^2$ と同様のものを挙げることができ、中でもアルキル（好ましくはメチル）、ハロゲン（好ましくは塩素、フッ素）、アルコキシ（好ましくはメトキシ）である。）と一般式（12）の化合物を $n$ -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、またはこれらの任意の混合溶媒など）中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度で0.1（6分）～48時間反応させる事によって一般式（13）の化合物を得る事ができる。

## 合成法5



一般式（11'）の化合物（式中、 $J^2$ はヒドロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ（ $R^1$ におけるアルキルで置換されたアミノと同義）またはジアルキルアミノ（ $R^2$ におけるジアルキルアミノと同義）を示す）と一般式（12）の化合物を $n$ -ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミドなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、またはこれらの任意の混合溶媒など）中、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の還流温度で0.1（6分）～48時間反応させる事によって一般式（13）の化合物を得る事ができる。

このようにして得られる本発明化合物は常法により単離精製することができる。

上記方法にて得られる一般式（I）の化合物、光学異性体またはその医薬

上許容しうる塩は強力なPARP阻害作用を有し、脳梗塞治療薬、特に脳梗塞急性期治療薬として有用である。

本発明の縮合ヘテロ環化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤は当該分野で知られた方法で調製することができる。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な補形剤などと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものが挙げられる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などが挙げられる。

投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に依り、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01~50mg/人/日、好ましくは0.01~20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01~150mg/人/日、好ましくは0.1~100mg/人/日投与されることが望ましい。

#### 実施例

以下、本発明を実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。ここで示すJ値の単位



はHzである。

#### 実施例1

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0gを1-メチルピペラジン2mlに溶解し、120℃で4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄後、炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール=20：1流出分を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.373gを得た。融点186-188℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.41 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.60-2.65 (4H, m), 3.30-3.37 (4H, m), 5.78 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8Hz), 11.39 (1H, br S).

#### 実施例2

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、3-ジメチルアミノピロリジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン195mgを得た。融点233-234℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.29-2.33 (2H, m), 2.40 (6H, s), 2.98 (1H, br S), 3.40-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 5.38 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=8Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.43-7.47 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=8Hz), 9.95 (1H, br S).

#### 実施例3

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-ジメチルアミノ  
ピペリジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-ジメチ  
ルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン383m  
gを得た。融点204-205℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CD  
5 Cl<sub>3</sub>) δ: 1.71-1.74 (4H, m), 1.97-2.00 (2H,  
m), 2.36 (6H, s), 2.76-2.82 (2H, m), 3.70  
-7.73 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.38 (1H, d, J  
=8Hz), 7.54 (1H, t, J=8Hz), 8.25 (1H, d, J  
=8Hz), 9.98 (1H, br s)。

#### 10 実施例4

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、2-ヒドロキシメチ  
ル-1-メチルピペラジン2.0gを用いて実施例1と同様に反応させ、3  
-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン59mgを得た。融点193-194℃/分解。<sup>1</sup>H-  
15 NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50 (3H, s), 2.64-  
2.70 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.30-3.  
35 (2H, m), 3.43-3.46 (2H, m), 3.73 (1H, d,  
J=12Hz), 4.07-4.11 (1H, m), 5.85 (1H, s),  
7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=8Hz),  
20 7.55-7.58 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=8Hz), 1  
1.89 (1H, br s)。

#### 実施例5

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-アミノピペラジ  
ン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-アミノピペラジ  
25 ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例6

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノ  
ピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ジメチ  
ルアミノピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 7

- 5 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-プロピルピペラ  
ジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-プロピルピペ  
ラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 81 mg を得た。融点  
208-209℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.  
97 (3H, t, J=8 Hz), 1.56-1.60 (4H, m), 2.68  
10 -2.69 (4H, m), 3.27-3.29 (4H, m), 5.77 (1H,  
s), 7.27-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=4 Hz),  
7.54-7.58 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=4 Hz), 10.  
30 (1H, br s).

#### 実施例 8

- 15 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メタンスルホニ  
ルピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-メタ  
ンスルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 49  
mg を得た。融点 257-259℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C  
DCl<sub>3</sub>) δ: 2.90 (3H, s), 3.39 (4H, br s), 3.51  
20 (4H, br s), 5.84 (1H, s), 7.32-7.36 (1H, m),  
7.44 (1H, d, J=8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8 Hz),  
8.20 (1H, d, J=8 Hz), 11.6 (1H, br s).

#### 実施例 9

- 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-エトキシカルボ  
25 ニルピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-エ  
トキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
895 mg を得た。融点 191-192℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz

z,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 3.26–3.29 (4H, m), 3.56–3.57 (4H, m), 4.17–4.22 (2H, m), 5.84 (1H, s), 7.33 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.58–7.87 (1H, m), 8.254 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12.05 (1H, br S).

#### 実施例10

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-メチルホモピペラジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン623mgを得た。

10 融点171–172°C/分解.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 2.52–2.54 (2H, m), 2.71–2.74 (2H, m), 2.89–2.91 (2H, m), 3.50–3.59 (2H, m), 3.71 (2H, m), 5.57 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.36 (1H, br S).

#### 実施例11

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-メチルホモピペラジン2mlを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.37gを得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00–2.09 (2H, m), 2.41 (3H+3H, S), 2.58–2.65 (2H, m), 2.75–2.83 (2H, m), 3.55–3.60 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 5.50 (1H, s), 7.03 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.10 (1H, br S).

#### 実施例12

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1.17 g を得た。融点 217-218°C 融点/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44-1.55 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.19 (6H, s), 2.15-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.65-2.72 (2H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 5.65 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=8 Hz), 7.39 (1H, d, J=7 Hz), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 11.13 (1H, br s)

#### 実施例 13

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、3-ジメチルアミノピロリジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.15 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.72-1.83 (1H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.32 (3H, s), 2.70-2.78 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.46-3.59 (2H, m), 5.22 (1H, s), 6.90 (1H, t, J=8 Hz), 7.28 (1H, d, J=7 Hz), 7.80 (1H, d, J=8 Hz), 10.64 (1H, br s).

#### 実施例 14

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、モルホリン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノリン-1-オン 0.43 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.68-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.56-2.63 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m),

3. 70-3. 80 (6H, m), 5. 78 (1H, s), 7. 16 (1H, t, J=8Hz), 7. 39 (1H, d, J=7Hz), 8. 13 (1H, d, J=8Hz), 11. 64 (1H, br S).

#### 実施例 15

- 5 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1. 0 g、4-アミノピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-アミノピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 16

- 10 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1. 0 g、4-ジメチルアミノピペラジン 2 ml を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ジメチルアミノピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 17

- 15 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1. 0 g、4-ヒドロキシピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0. 21 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 40-1. 55 (2H, m), 1. 75-1. 80 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 80-2. 90 (2H, m), 3. 40-3. 55 (2H, m), 3. 56-3. 65 (1H, m), 4. 70 (1H, d, J=4Hz), 5. 64 (1H, s), 7. 07 (1H, t, J=8Hz), 7. 37 (1H, d, J=7Hz), 7. 86 (1H, d, J=8Hz), 11. 10 (1H, br S).
- 20

#### 25 実施例 18

2-シアノメチル-3-メトキシ安息香酸エチル 10. 0 g をクロロホルム 50 ml およびメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下で塩酸ガスを吹き込ん

だ。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、2-エトキシカルボニル-6-メトキシフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 12 g を得た。2-エトキシカルボニル-6-メトキシフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 6 g をメタノール 50 ml に溶解し、氷冷下で1-メチルピペラジン (4.6 ml) のメタノール溶液を滴下し、室温で一昼夜攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮してシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 3.0 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 2.70-2.80 (4H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8 Hz), 7.21 (1H, t, J=8 Hz), 7.83 (1H, d, J=8 Hz), 11.23 (1H, br s)。

#### 実施例 19

実施例 18 で得られた 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 2.0 g を塩化メチレン 40 ml に溶解し、-78℃で三臭化ホウ素 (4.2 ml) を加えた。室温で2日間攪拌し、炭酸カリウム水溶液に注ぎ込んだ。水層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮した。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮した。最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮した。得られた結晶を酢酸エチルで濾取して5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.1 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.21 (3H, s), 2.39-2.49 (4H, m), 3.05-3.12 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8 Hz), 7.04 (1H, t,

$J=8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 9.87 (1H, br s),  
11.06 (1H, s).

#### 実施例 20

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-  
5 メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-フルオロ  
-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 578 mg を得た。融点 238-239°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.65-2.67 (4H, m), 3.62-3.50 (4H, m), 5.92 (1H, s), 7.17  
10 -7.29 (3H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.87  
(1H, br s).

#### 実施例 21

3,5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メチルピ  
ペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(4-  
15 -メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 618 mg  
を得た。融点 230-231°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.66-2.68 (4H, m), 3.  
36-3.50 (4H, m), 6.07 (1H, s), 7.18 (1H, t,  
 $J=8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  
20  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, br s).

#### 実施例 22

5-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メ  
チルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ブロモ-3-  
-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを  
25 得た。融点 240-241°C/分解。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.66-2.80 (4H, m), 3.37  
-3.39 (4H, m), 6.05 (1H, s), 7.12 (1H, dd,



$J=8$ , 4 Hz), 7.82 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8$  Hz), 11.24 (1H, br S)

#### 実施例 23

3, 8-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.56 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 3.35-3.42 (4H, m), 5.70 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=1$  Hz, 7 Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=1$  Hz, 8 Hz), 7.36 (1H, t,  $J=8$  Hz), 11.14 (1H, br S)

#### 実施例 24

3-クロロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.23 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.68-2.92 (4H, m), 3.30-3.45 (4H, m), 5.77 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.02 (1H, s), 10.79 (1H, br S)

#### 実施例 25

7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.66 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 2.39-2.48 (4H, m), 3.06-3.15 (4H, m), 5.80 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7.

6.5 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 11.29 (1H, br s).

#### 実施例 26

4-メチルピペラジンの代わりに4-ジメチルアミノピペリジンを用いて実施例 18 と同様の操作を行い3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 27

5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンの代わりに5-メトキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを用いて実施例 19 と同様の操作を行い5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 28

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.24 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-1.80 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 5.91 (1H, s), 7.13-7.26 (2H, m), 8.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10.93 (1H, br s).

#### 実施例 29

3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-

1-オン249mgを得た。融点210-211℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74-1.80 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.29-2.31 (7H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 6.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.4Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 8.18 (1H, d, J=8Hz), 10.63 (1H, brs).

### 実施例30

3,6-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.25gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (3H, s), 2.60-2.65 (4H, m), 3.30-3.34 (4H, m), 5.68 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.38 (1H, d, J=2Hz), 8.15 (1H, d, J=9Hz), 11.06 (1H, brs).

### 実施例31

7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-ジメチルアミノピペリジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン145mgを得た。融点227-228℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76-1.78 (2H, m), 12.04-2.06 (2H, m), 2.42-2.44 (7H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.74-3.78 (2H, m), 5.70 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=8.4Hz), 10.4-10.6 (1H, brs).

### 実施例32

5-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 373 mg を得た。融点 214-215°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72-1.82 (2H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.31-2.32 (7H, m), 2.54-2.91 (2H, m), 3.96-3.89 (2H, m), 6.07 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=8 Hz), 7.89 (1H, d, J=8 Hz), 8.22 (1H, d, J=8 Hz), 11.31 (1H, br s).

#### 10 実施例 33

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 161 mg を得た。融点 207-208°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.64-2.66 (3H, m), 2.72-2.74 (4H, m), 3.29-3.31 (4H, m), 3.67-3.69 (2H, m), 5.90 (1H, s), 7.15-7.27 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 10.54 (1H, br s).

#### 20 実施例 34

3-クロロ-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 124 mg を得た。融点 242-243°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.62-2.73 (4H, m), 2.20-2.24 (4H, m), 5.67 (1H,

s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8Hz), 10.30 (1H, br S).

#### 実施例 35

3-クロロ-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-(2-  
5 ヒドロキシエチル) ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、  
3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) -6-メチル  
-2H-イソキノリン-1-オン 138 mg を得た。融点 236-237°C  
/分解.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s),  
2.66-2.68 (3H, m), 2.75-2.77 (4H, m), 3.  
10 27-3.29 (4H, m), 3.68-3.70 (2H, m), 5.69  
(1H, m), 7.10 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, s),  
8.11 (1H, d, J=8Hz), 11.12 (1H, br S).

#### 実施例 36

3-クロロ-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メ  
15 チルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、8-メチル-3  
-(4-メチルピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 2  
92 mg を得た。融点 224-225°C/分解.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  
 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.58-2.60 (4H, m),  
2.86 (3H, s), 3.26-3.27 (4H, m), 5.67 (1H,  
20 s), 6.97 (1H, d, J=4Hz), 7.18 (1H, d, J=8Hz),  
7.33 (1H, d, J=8Hz), 10.78 (1H, br S).

#### 実施例 37

7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-(2  
-ヒドロキシエチル) ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、  
25 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン 0.46 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400  
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.68 (2H, t, J=5Hz), 2.6

8-2.78 (4H, m), 3.28-3.32 (4H, m), 3.70 (2H, t, J=5 Hz), 5.71 (1H, s), 7.27 (1H, d, J=7 Hz); 7.61 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz), 8.33 (1H, d, J=2 Hz), 10.75 (1H, br s).

#### 5 実施例 38

3-クロロ-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 mL を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 0.78 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.21 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 3.22-3.32 (4H, m), 6.37 (1H, s), 7.26 (1H, t, J=8 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 11.58 (1H, br s).

#### 実施例 39

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g をメタノール 10 mL に溶解し、活性炭 0.3 g および塩化第二鉄 0.05 g を加えて加熱還流下に抱水ヒドラジン 0.5 mL を滴下し、2 時間加熱還流した。反応終了後反応液を濾過して濾液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥して濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール=10:1 流出分を濃縮して得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取し、5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1 水付加物 0.4 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.20 (3H, s), 2.35-2.45 (4H, m), 3.02-3.12 (4H, m), 5.40 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=8 Hz), 6.91 (1H, t, J=8 Hz), 7.26 (1H, d, J=8 Hz), 10.97 (1H, br s).

#### 実施例 40

5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.0gをザンドマイヤー反応を用いて、5-シアノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例41

- 5 3-クロロ-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン365mgを得た。融点209-210°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.63 (3H, m), 2.68-2.71 (4H, m), 2.85 (3H, s), 3.27-3.28 (4H, m), 3.64-3.66 (2H, m), 5.67 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=8Hz), 7.34 (1H, d, J=8Hz), 10.89 (1H, br s)。

#### 15 実施例42

3-クロロ-5-フルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-メチルピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 20 実施例43

- 3-クロロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン235mgを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=5Hz), 2.68-2.78 (4H, m), 3.25-3.29 (4H, m),

3.60-3.68 (2H, m), 5.75 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=2\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 10.86 (1H, br s).

#### 実施例 44

- 5 3-クロロ-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 45

- 10 3-クロロ-5-ジメチルアミノ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ジメチルアミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 46

- 15 3-クロロ-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 47

- 20 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g を Fe を用いて還元し、5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 48

- 25 3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を



行い、3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 49

3-クロロ-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メチルチオ-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 50

実施例 47 で得られる 5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g をザンドマイヤー反応を用いて、5-シアノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 51

3-クロロ-5,7-ジメチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5,7-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 52

3,5,7-トリクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5,7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 53

5,7-ジブromo-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5,7-ジブromo-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン

ー1ーオンを得る。

#### 実施例 5 4

3-クロロ-5, 7-ジフルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5, 7-  
5 ジフルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリ  
ン-1-オンを得る。

#### 実施例 5 5

3, 5-ジクロロ-7-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロ  
10 ロ-7-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 5 6

3-クロロ-6, 7-ジヒドロキシ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0  
g、1-メチルピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、6,  
15 7-ジヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソ  
キノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 5 7

3, 5, 7-トリクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-ジ  
メチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5, 7  
20 -ジクロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 5 8

5, 7-ジブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、  
25 5, 7-ジブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オンを得る。

## 実施例 59

5-ブromo-3, 7-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、  
5-ブromo-7-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)  
5-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

## 実施例 60

3-クロロ-6, 7-ジヒドロキシ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、  
4-ジメチルアミノピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行  
い、6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イ  
10 ル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

## 実施例 61

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-(4-モルホリ  
ノ)-ピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-[4-(4  
-モルホリノ)-ピペリジン-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オンを  
15 得る。

## 実施例 62

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[2-(ピペリ  
ジン-1-イル)エチル]ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を  
行い、3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1  
20 -イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.42 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (C  
DCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.60 (6H, m), 2.40-2.75 (12  
H, m), 3.26-3.29 (4H, m), 5.74 (1H, s), 7.  
25-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=8 Hz), 7.5  
2-7.56 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=8 Hz), 11.1  
25 9 (1H, br s) .

## 実施例 63

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.26 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39-1.95 (8H, m), 2.41-2.68 (12H, m), 3.25-3.29 (4H, m), 5.75 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.05 (1H, br S).

#### 10 実施例 64

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 15 実施例 65

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.28 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.68 (10H, m), 2.28-2.50 (8H, m), 2.60-2.68 (4H, m), 3.26-3.32 (4H, m), 5.76 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.99 (1H, br S).

#### 25 実施例 66

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[5-(ピペリ

ジーン-1-イル) ペンチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応  
 を行い、3- {4- [5- (ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン  
 -1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン 0.32 g を得た。<sup>1</sup>H-NM  
 R (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.75 (12H, m), 2.  
 5 42-2.70 (12H, m), 3.24-3.29 (4H, m), 5.7  
 5 (1H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, d,  
 J=8 Hz), 7.53-7.57 (1H, m), 8.24 (1H, d, J  
 =8 Hz), 10.51 (1H, br s).

#### 実施例 67

10 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4- [4- (4-メ  
 チルピペラジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同  
 様に反応を行い、3- (4- (4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ブ  
 チル) ピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 69

15 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4- (4  
 -モルホリノ) -ピペリジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5  
 -メチル-3- [4- (4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル] -2H-  
 イソキノリン-1-オン 0.15 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 1.68-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.  
 20 35-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.56-2.6  
 3 (4H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 3.70-3.80  
 (6H, m), 5.78 (1H, s), 7.16 (1H, t, J=8 Hz),  
 7.39 (1H, d, J=7 Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz),  
 11.64 (1H, br s).

#### 25 実施例 70

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4- [2  
 - (ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同

様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン0.12gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.45-1.65 (6H, m), 2.46 (3H, s), 2.46-2.72 (12H, m), 3.24-3.30 (4H, m), 5.76 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8Hz), 7.40 (1H, d, J=7Hz), 8.12 (1H, d, J=8Hz), 10.55-10.70 (1H, m).

#### 実施例71

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン0.56gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.42-1.85 (8H, m), 2.38-2.50 (8H, m), 2.47 (3H, s), 2.68-2.71 (4H, m), 3.30-3.33 (4H, m), 5.77 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=7Hz), 7.41 (1H, d, J=7Hz), 8.13 (1H, d, J=7Hz), 11.13 (1H, br s).

#### 実施例72

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン2gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル)ペンチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン0.35gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) d: 1.38-1.72 (12H, m), 2.32-2.51 (8H, m), 2.47 (3H, s), 2.68-2.71 (4H, m), 3.30-3.33 (4H, m), 5.77 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=7Hz), 7.40 (1H, d, J=

7 Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz), 10.97 (1H, br s).

#### 実施例 73

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 5 (ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同  
 様に反応を行い、5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)  
 ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 0.67  
 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.6  
 3 (10H, m), 2.26-2.50 (8H, m), 2.48 (3H, s),  
 2.60-2.65 (4H, m), 3.22-3.30 (4H, m), 5.  
 10 77 (1H, s), 7.19 (1H, t, J=7 Hz), 7.41 (1H,  
 d, J=7 Hz), 8.14 (1H, d, J=8 Hz), 10.60-10.  
 98 (1H, m).

#### 実施例 74

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 15 (4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反  
 応を行い、5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペ  
 ラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 625 mg を得た。融  
 点 177-178°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 1.76-1.78 (8H, br s), 2.46 (3H, s), 2.48-  
 20 2.50 (4H, br s), 2.69-2.71 (4H, br s), 3.2  
 9-3.31 (4H, br s), 3.74-3.76 (4H, br s), 5.  
 77 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8 Hz), 7.40 (1H,  
 d, J=8 Hz), 8.12 (1H, d, J=8 Hz)

#### 実施例 75

25 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 (4-メチルピペラジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実

施例 1 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピ  
 ペラジン-1-イル) ブチル) ピペラジン-1-イル) -2H-イソキノリ  
 ン-1-オン 59 mg を得た。融点 202-203°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (4  
 00 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.62 (8H, br s), 2.1  
 5 8 (3H, s), 2.37-2.39 (8H, br s), 2.47 (3H,  
 s), 2.64-2.66 (4H, br s), 3.24-3.26 (4H,  
 br s), 5.77 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8 Hz), 7.  
 41 (1H, d, J=8 Hz), 8.13 (1H, d, J=8 Hz).

#### 実施例 76

10 7-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-  
 -(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同  
 様に反応を行い、7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)  
 ブチル] ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン 175 m  
 g を得た。融点 211-212°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD  
 15 Cl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.80 (12H, m); 2.35-2.45 (6H,  
 m), 2.60-2.62 (4H, m), 3.21-3.31 (4H, m),  
 5.66 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.58 (1H,  
 dd, J=8, 4 Hz), 8.32 (1H, d, J=4 Hz), 9.85 (1  
 H, br s).

#### 20 実施例 77

3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g、4-[4-(ピ  
 ペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン 2 g を用いて実施例 1 と同様に反  
 応を行い、5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル]  
 ピペラジン-1-イル} -2H-イソキノリン-1-オン 166 mg を得た。  
 25 融点 172-173°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:  
 1.57-1.63 (12H, m), 2.44-2.47 (6H, m), 2.



6.2-2.65 (4H, m), 3.28-3.29 (4H, m), 6.04 (1H, s), 7.17 (1H, t, J=4Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d, J=8Hz), 9.66 (1H, br s).

#### 実施例 78

- 5 5-ブロモ-3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0g、4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン 2g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 39mg を得た。融点 165-166°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.25 (8H, m), 2.38-2.63 (12H, m), 3.27-3.29 (4H, m), 4.02-4.06 (2H, m), 6.01 (1H, s), 7.08 (1H, t, J=8Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (1H, d, J=8Hz), 9.98 (1H, br s).
- 10

#### 15 実施例 80

- 3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0g、4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン 2g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン 603mg を得た。融点 195-196°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.73 (4H, m), 2.47-2.55 (8H, m), 2.75-2.78 (4H, m), 3.43-3.45 (4H, m), 3.81-3.84 (4H, m), 6.14 (1H, s), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 8.24 (1H, d, J=8Hz), 10.99 (1H, br s).
- 20
- 25

#### 実施例 81

- ジエチルアミン 1.4 ml をテトラヒドロフラン 26 ml に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.59 M, 42 ml) を滴下した。 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分攪拌し、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。反応液に 2-メチル安息香酸 4.1 g のテトラヒドロフラン溶液 26 ml を滴下し、 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分攪拌し、
- 5  $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。反応液に 1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジン 7.2 g のテトラヒドロフラン溶液 26 ml を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール = 30 : 1 流出
- 10 分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、さらにイソプロパノールから再結晶を行うことで 3- (1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 1.2 g を白色結晶として得た。融点  $179-181^{\circ}\text{C}$ 。3- (1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 1.2 g
- 15 をクロロホルム 10 ml に懸濁させ、臭化水素酸の酢酸溶液 5 ml を滴下した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣にアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、3- (ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 1.1 g を得た。融点  $>270^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 8 2

- 20 実施例 8 1 で得られた 3- (ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 1.1 g をアセトニトリル 20 ml に懸濁し、37% ホルムアルデヒド (2.8 ml) を加えて氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム (0.66 g) を加えた。酢酸 0.36 ml を滴下して終夜で反応させた。反応終了後、溶媒を濃縮し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮して
- 25 析出した結晶をイソプロピルアルコール-メタノールで再結晶し、3- (1-メチルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水

付加物 0.18 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  :  
1.60–1.69 (2H, m), 1.86–1.94 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.34–2.41 (1H, m), 2.82–2.91 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.41 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.63–7.67 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.21 (1H, br s).

#### 別途合成法

2, 2, 6, 6-テトラメチルピリジン 9.0 mL をテトラヒドロフラン 80 mL に溶解し、氷冷下で  $n$ -ブチルリチウム (1.6 mol/L) 40 mL を滴下した。氷冷下で 30 分間攪拌し、続いて  $-78^\circ\text{C}$  まで冷却した。反応液に  $N$ ,  $N$ -ジエチル-2-メチルベンズアミド 10 g のテトラヒドロフラン溶液 80 mL を滴下し、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液を  $-78^\circ\text{C}$  まで冷却し、4-シアノ-1-メチルピペリジン 5.0 g のテトラヒドロフラン溶液 80 mL を滴下した。そのまま反応液を室温まで上昇させた。反応終了後、反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、続いて硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンの粗結晶を得た。この粗結晶を 1 mol/L 塩酸水に溶解し、炭酸カリウム水溶液で中和して析出した結晶を濾取し、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 5.3 g を得た。融点  $255-257^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–1.69 (2H, m), 1.86–1.94 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.34–2.41 (1H, m), 2.82–2.91 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.41 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.63–7.67 (1H, m), 8.12 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.21 (1H, br s). MS (EI) 242 (M+).

#### 実施例 83

- 1-オキソ-2H-イソキノリン-3-カルボン酸 0.56 g、4-メチル  
 ピペラジン 0.33 g、およびトリエチルアミン 0.84 ml をジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、室温でベンゾトリアゾール-1-イルオキシ  
 ートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート 1.  
 5 45 g を加えた。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、続  
 いて炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥した。  
 溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し  
 た。クロロホルム：メタノール＝10：1 流出分を濃縮して得られた残渣に  
 酢酸エチルおよびジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、  
 10 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノ  
 リン-1-オン 0.29 g を得た。融点 170-172℃

#### 実施例 84

- 2-メチル安息香酸および3-ジメチルアミノプロピオニトリルを用いて実  
 施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)  
 15 -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 85

- 2-メチル安息香酸および4-ジメチルアミノブチロニトリルを用いて実施  
 例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)  
 -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 20 実施例 86

2-メチル安息香酸および3-シアノ-1-アザビシクロ[2.2.2]オ  
 クタンを用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(1-アザビシ  
 クロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン  
 を得る。

#### 25 実施例 87

2-メチル安息香酸および3-シアノメチル-1-アザビシクロ[2.2.

2] オクタンを用いて実施例 8 1 と同様の方法で反応を行い、3- (1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) メチル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 8 8

- 5 2-メチル安息香酸および3-シアノ-8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタンを用いて実施例 8 1 と同様の方法で反応を行い、3- (8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 8 9

- 10 2, 3-ジメチル安息香酸および3-ジメチルアミノプロピオニトリルを用いて実施例 8 1 と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 9 0

- 4- (ジメチルアミノ) ブチロニトリル 4. 4 g をテトラヒドロフラン 40  
15 mL に溶解し、氷冷下で 1 mol/L ボラン/テトラヒドロフラン溶液 40 mL を滴下した。反応終了後反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 流出分を濃縮して (4- (ジメチルアミノ) ブチロニトリル-N1)  
20 トリヒドロボロン 2. 8 g を得た。

- N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 3. 9 g と (4- (ジメチルアミノ) ブチロニトリル-N1) トリヒドロボロンを用いて実施例 8 2 と同様に反応を行い (3- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン-N1) トリヒドロボロン 2. 0 g を得  
25 た。(3- (3- (ジメチルアミノ) プロピル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン-N1) トリヒドロボロン 2. 0 g をアセトン 20 mL に溶解し、室温で濃塩酸 1 mL を加えた。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣にトルエンを加えて水で抽出した。水層に炭酸カリウムを加えて塩基性

とし、クロロホルムで抽出後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NHシリカゲル、富士シリシア化学）にて精製し、クロロホルム流出分を濃縮して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、3-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.5 gを得た。融点105-106℃。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.79-1.89 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.39 (2H, t, J=6 Hz), 2.49 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=6 Hz), 6.34 (1H, s), 7.31 (1H, t, J=8 Hz), 7.42 (1H, d, J=1 Hz, 7 Hz), 8.23 (1H, d, J=8 Hz), 11.37 (1H, br s).

#### 実施例91

2, 3-ジメチル安息香酸および3-シアノ-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、3-（1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例92

2, 3-ジメチル安息香酸および3-シアノメチル-1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、3-（（1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル）メチル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例93

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド7.6 gと4-シアノ-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン9.0 gを用いて実施例82と同様に反応を行い3-（1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル）-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン6.4 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (9H, s), 1.62-1.82 (2H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.63-2.95 (3

H, m), 6.42 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, brs).

- 3-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-5-メチル-  
 5 2*H*-イソキノリン-1-オン 9.4 g をアセトン 100 mL に懸濁し、室温で濃塩酸 10 mL を加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた結晶をアセトンにて洗浄し、3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2*H*-  
 10 2*H*-イソキノリン-1-オン塩酸塩 6.5 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.79-1.95 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.73-3.17 (3H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.33 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, brs), 9.24 (1H, brs), 11.36 (1H, brs). MS (EI): 242 (M $^+$ ).

#### 15 実施例 94

2,3-ジメチル安息香酸および3-シアノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2*H*-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 20 実施例 95

- N,N-ジエチル-3-クロロ-2-メチルベンズアミド 1.0 g と4-シアノ-1-メチルピペリジン 0.7 g を用いて実施例82と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2*H*-イソキノリン-1-オン 1.2 g を得た。融点 227-229°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.36 (brs, 1H), 8.27 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1.1, 1H), 7.33 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H),

6.70 (s, 1H), 3.03 (d,  $J=11.5\text{ Hz}$ , 2H),  
 2.59–2.45 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.0  
 2.0–1.75 (m, 6H). MS (EI): 276 (M+)

#### 実施例 9 6

- 5 3-ブロモ-2-メチル安息香酸および4-シアノ-1-メチルピペリジンを用いて実施例 8 1と同様の方法で反応を行い、5-ブロモ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例 9 7

- ジイソプロピルアミン 6.2 ml をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、  
 10 -78℃でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.59M, 28 ml) を滴下した。0℃で30分攪拌し、-78℃まで冷却した。反応液に2-ベンジル安息香酸 4.2 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下し、0℃で30分攪拌し、-78℃まで冷却した。反応液に1-ベンジルオキシカルボ  
 15 20 20ニル-4-シアノピペリジン 5.3 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を滴下し、-78℃で1昼夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール=40：1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)  
 20 -4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2.1 g を白色結晶として得た (融点 276–278℃)。3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2.0 g をクロロホルム 10 ml に懸濁させ、臭化水素酸の酢酸溶液 5 ml を滴下した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣にアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イ  
 25 ソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 1.5 g を得た。融点 > 270℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.71–1.75 (2H, m), 2.



0.5–2.15 (2H, m), 2.54–2.68 (2H, m), 3.23–3.29 (2H, m), 6.84 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.42–7.58 (5H, m), 8.20–8.22 (1H, m), 8.69 (1H, br s), 11.09 (1H, br s).

#### 5 実施例 98

実施例 97 で得られた 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩 2.2 g をアセトニトリル 40 ml に懸濁し、37%ホルムアルデヒド (2.3 ml) を加えて氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム (0.054 g) を加えた。酢酸 0.28 ml を滴下して終夜で反応させた。反応終了後、溶媒を濃縮し、得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮して析出した結晶に酢酸エチルを加えて濾取し、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物 0.18 g を得た。融点 258–260°C/分解。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.82 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.39–2.44 (1H, m), 2.83–2.89 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.23–7.26 (2H, m), 7.41–7.53 (5H, m), 8.43 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br s).

#### 20 実施例 99

N,N-ジエチル-2-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド 1.0 g と 4-シアノ-1-メチルピペリジン 0.6 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.4 g を得た。融点 209–211°C.

25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.82 (br s, 1H), 8.41 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.57–7.38 (m, 2H), 7.20–6.95 (m, 5H),

3.88 (s, 3H), 2.87 (d,  $J=9.8\text{ Hz}$ , 2H),  
 2.50–2.40 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.  
 97–1.75 (m, 4H), 1.66 (d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ,  
 2H).

#### 5 実施例100

N, N-ジエチル-2-(4-クロロベンジル) ベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点254–25

10 6°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.56 (b  
 r s, 1H), 8.41 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.5  
 7–7.30 (m, 4H), 7.17 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2  
 H), 6.96 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.87 (d,  
 $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.43–2.30 (m, 1H), 2.  
 15 23 (s, 3H), 1.90–1.58 (m, 6H).

#### 実施例101

3, 5-ジブロモ-2-メチル安息香酸および1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、5, 7-ジブロモ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-

20 1-オンを得る。

#### 実施例102

3-メトキシ-2-メチル安息香酸および1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

25 を得る。

#### 実施例103

実施例102で得られた5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2

H-イソキノリン-1-オンを用いて実施例19と同様の方法で反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例104

- 5 3-フルオロ-2-メチル安息香酸および1-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例105

- 10 3-トリフルオロメチル-2-メチル安息香酸および4-シアノ-1-メチルピペリジンを用いて実施例81と同様の方法で反応を行い、3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-イソキノリン-1-オンを得る。

#### 実施例106

- 15 N, N-ジエチル-3-フルオロ-2-メチルベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.7gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点220-222°C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.24 (br s, 1H),  
 20 8.12 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.02 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.02 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H). MS  
 25 (EI): 260 (M+)

#### 実施例107

N, N-ジエチル-3-メトキシ-2-メチルベンズアミド1.0gと4-

シアノ-1-メチルピペリジン0.6 gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.2 gを得た。融点239-242℃,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.24 (br s, 1 H), 7.68 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (d,  $J=11.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H). MS (EI): 272 (M+)

#### 実施例108

5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.0 gを用いて実施例19と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.1 gを得た。融点>280/dec.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.11, (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.18 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 2.85 (d,  $J=11.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 2H). MS (EI): 258 (M+)

#### 別途合成法

5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン3.0 gをメタノール30 mLに溶解し、室温で30%塩酸/メタノール3 mLを加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩2.9 gを得た。融点269

-271°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1  
 1.28 (brs, 1H), 10.23 (brs, 1H), 7.  
 57 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J=7.8$   
 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.4  
 5 2 (s, 1H), 3.49 (d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 3.  
 08-2.91 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.70  
 -2.60 (m, 1H), 2.16 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2  
 H), 1.93-1.78 (m, 2H). MS (EI): 258 (M  
 +)

#### 10 実施例109

3-クロロ-2-ベンジル安息香酸および4-シアノ-1-メチルピペリジ  
 ンを用いて実施例97と同様の方法で反応を行い、5-クロロ-3-(1-  
 メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-  
 オンを得る。

#### 15 実施例110

5-クロロ-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン1g、1-メ  
 チルピペラジン(2ml)を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い5-  
 (4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジ  
 ン-7-オン53mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  
 20 2.38 (3H, s), 2.58-2.63 (4H, m), 3.23-3.3  
 0 (4H, m), 5.95 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 7.62 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 11.35 (1H, brs).

#### 実施例111

5-クロロ-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン, 4-ジメチ  
 25 ルアミノピペリジン2mlを用いて実施例1と同様の方法で反応を行い5-  
 (4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]  
 ピリジン-7-オンを得る。

## 実施例 112

6-クロロ-5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン 1 g、1-メ  
チルピペラジン (5 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い 6-  
(4-メチルピペラジン-1-イル) -5H-チエノ [3, 2-c] ピリジ  
5 ン-4-オン 35 mg を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ :  
2.39 (3H, s), 2.55-2.70 (4H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 6.02 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=5 Hz),  
7.45 (1H, d, J=5 Hz), 11.35 (1H, br s).

## 実施例 113

10 6-クロロ-5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、4-ジメチ  
ルアミノピペリジン (2 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い  
6-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -5H-チエノ [3, 2-  
c] ピリジン-4-オンを得る。

## 実施例 114

15 3-クロロ-2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン 1 g、4-メチル  
ピペラジン (5 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い 3-(4-  
メチルピペラジン-1-イル) -2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-  
オン 0.21 g を得た。融点 253-254°C/分解。<sup>1</sup>H-NMR (400  
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.36 (3H, s), 2.71-2.72 (4H,  
20 br s), 3.46-3.47 (4H, br s), 6.55 (1H, s), 7.  
58-7.66 (3H, m), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.22  
(1H, d, J=8 Hz), 8.39 (1H, d, J=8 Hz).

## 実施例 115

25 3-クロロ-2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン 1 g、4-ジメチ  
ルアミノピペリジン (5 ml) を用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い  
3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -2H-ベンズ [f] イ  
ソキノリン-1-オン 77 mg を得た。融点 232-233°C/分解。<sup>1</sup>H-  
NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83-1.89 (2H, m),

2.05–2.08 (2H, m), 2.39–2.41 (7H, m), 2.93–2.99 (2H, m), 3.98–4.00 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.57–7.65 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ).

#### 5 実施例 116

3-クロロ-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン1g、4-メチルピペラジン(5ml)を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン0.35gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 2.70–2.76 (4H, m), 3.44–3.50 (4H, m), 5.92 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 12.22 (1H, br S).

#### 15 実施例 117

3-クロロ-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン1g、4-ジメチルアミノピペリジン(2ml)を用いて実施例1と同様の方法で反応を行い3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン0.56gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–1.88 (2H, m), 2.01–2.06 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.34–2.42 (1H, m), 2.38–2.45 (2H, m), 4.02–4.06 (2H, m), 5.91 (1H, s), 7.38 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 10.06 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 12.04 (1H, br S).

#### 実施例 118

7-クロロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オン、1-メチルピペラジ

ンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い 7- (4-メチルピペラジン-1-イル) -6H-1, 6-ナフチリジン-5-オンを得る。

#### 実施例 119

- 7-クロロ-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オン、4-ジメチルアミノ  
5 ピペリジンを用いて実施例 1 と同様の方法で反応を行い 7- (4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) -6H-1, 6-ナフチリジン-5-オンを得る。

#### 実施例 120

- 2-アミノ-3-メチルベンズアミド 6.0 g、トリエチルアミン 11.2  
10 ml をジメチルホルムアミド 60 ml に溶解し、氷冷下で 1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルカルボニルクロリド 16.9 g を加えた。2 時間室温で攪拌し、水およびクロロホルムを加えて析出した結晶を濾取して化合物 2- ((1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) カルボニル) アミノ-3-メチルベンズアミドを 6.8 g 得た。濾液  
15 をクロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮して析出した結晶をクロロホルムで濾取し、さらに 2.2 g を得た。濾液を濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.0 g、あわせて 11 g を得た。

- この化合物をピリジン 28 ml と水 28 ml の混合溶媒に懸濁させ、2 N 水  
20 酸化ナトリウム水 2.8 ml を加えて室温で 4 日間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して 2- (1- (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン 8.7 g を得た。

- この化合物 8.7 g を臭化水素酸の酢酸溶液に溶解させ、終夜で攪拌した。  
25 反応終了後、析出した結晶を濾取し、臭化水素酸塩を得た。この結晶をアルカリライズし、エタノールで再結晶を行い、8-メチル-2- (ピペリジン-4-イル) -3H-キナゾリン-4-オン 5 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400



MHz, DMSO- $d_6$ ) d: 1.62-1.83 (4H, m), 2.42-2.56 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.60-2.68 (1H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.32 (1H, br s), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, d, J=8Hz).

#### 実施例 121

実施例 120 で得られた 2-(ピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン 0.9 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン 0.42 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.15 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.55-2.64 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.96-3.04 (2H, m), 7.32 (1H, t, J=8Hz), 7.58 (1H, d, J=7Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 10.81 (1H, br s).

#### 15 実施例 123

2-アミノ-3-メトキシベンズアミド 2.0 g と 1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニルクロリド 6.2 g を用いて実施例 120 および実施例 82 と同様の方法で反応を行い、8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン 0.2 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) d: 1.78-1.92 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.47-2.52 (1H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, d, J=7Hz), 12.14 (1H, br s).

#### 25 実施例 124

実施例 123 で得られた 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを用いて実施例 19 と同様の方法で反

応を行い、8-ヒドロキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3  
H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 1 2 5

- 2-アミノ-3-フルオロベンズアミドと1-(ベンジルオキシカルボニル)  
5 ピペリジン-4-イルカルボニルクロリドを用いて実施例 1 2 0 および実施  
例 8 2 と同様の方法で反応を行い、8-フルオロ-2-(1-メチルピペリ  
ジン-4-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 1 2 6

- 2-アミノ-3-クロロベンズアミドと1-(ベンジルオキシカルボニル)  
10 ピペリジン-4-イルカルボニルクロリドを用いて実施例 1 2 0 および実施  
例 8 2 と同様の方法で反応を行い、8-クロロ-2-(1-メチルピペリジ  
ン-4-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 1 2 7

- 2-アミノ-3-ブロモベンズアミドと1-(ベンジルオキシカルボニル)  
15 ピペリジン-4-イルカルボニルクロリドを用いて実施例 1 2 0 および実施  
例 8 2 と同様の方法で反応を行い、8-ブロモ-2-(1-メチルピペリジ  
ン-4-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 1 2 8

- 2-アミノ-3-メトキシベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサ  
20 ンカルボニルクロリドを用いて実施例 1 2 0 と同様の方法で反応を行い、8  
-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3 H  
-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 1 2 9

- 実施例 1 2 8 で得られた8-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘ  
25 キサン-1-イル)-3 H-キナゾリン-4-オンを用いて実施例 1 9 と同  
様の方法で反応を行い、8-ヒドロキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロ

ヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 130

2-アミノ-3-フルオロベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8  
5 1-フルオロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 131

2-アミノ-3-クロロベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8  
10 クロロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 132

2-アミノ-3-ブロモベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8  
15 ブロモ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 133

2-アミノベンズアミドと(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行  
20 い、2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 134

2-アミノベンズアミドと(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセチルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、  
25 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル) - 3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 実施例 135

- 2-アミノベンズアミドと(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 実施例 136

2-アミノベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 10 実施例 137

- 2-アミノ-3-メチルベンズアミドと4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン4.6mgを得た。融点181-183℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-1.85(6H, m), 2.05-2.35(10Hz, m), 2.61(3H, s), 2.94-2.96(1H, m), 7.34(1H, t, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)。

## 実施例 138

- 20 2-アミノ-3-メチルベンズアミドと(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン17.7mgを得た。融点230-231℃/分解。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.14(1H, m), 1.76-1.92(4H, m), 2.29-2.32(1H, m), 2.65(3H, s), 2.94-2.96(1

H, m), 3.05–3.09 (3H, m), 3.24–3.26 (2H, m), 4.02–4.04 (1H, m), 7.37 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 139

- 5 2-アミノ-3-メチルベンズアミドと(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセチルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン27mgを得た。

融点187–188°C/分解.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

- 10 1.65–2.10 (5H, m), 2.56–2.59 (5H, m), 2.80–2.85 (1H, m), 3.00–3.14 (5H, m), 3.35–3.41 (2H, m), 7.29–7.33 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ).

#### 実施例 140

- 15 2-アミノベンズアミドと3-ジメチルアミノプロピオニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 141

- 20 2-アミノベンズアミドと4-ジメチルアミノブチリルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 142

- 25 2-アミノベンズアミドと6-ジメチルアミノヘキサン酸クロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例 143

2-アミノ-3-メチルベンズアミドと(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)カルボニルクロリドを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い、8-メチル-2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

#### 実施例144

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.24gと3-(ジメチルアミノ)プロパン酸塩酸塩3.38gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3H-キナゾリン-4-オンを936mg(50%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (6H, s), 2.69-3.20 (7H, m), 7.32 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

#### 実施例145

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.24gと4-(ジメチルアミノ)ブタン酸塩酸塩3.69gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3H-キナゾリン-4-オンを177mg(3%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.91-1.97 (2H, m), 2.40 (6H, s), 2.49-2.53 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.88-2.91 (2H, m), 7.26-7.73 (1H, m), 7.55 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

#### 実施例146

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.26gと6-(ジメチルアミノ)ヘキサン酸塩酸塩2.49gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[5-(ジメチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オンを622mg(14%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.44-1.49 (4H, m), 1.8

0-1. 88 (2H, m), 2. 24 (6H, s), 2. 31-2. 34 (2H, m), 2. 67 (3H, s), 2. 66-2. 71 (2H, m), 7. 26-7. 29 (1H, m), 7. 54 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8. 06 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

#### 5 実施例 147

2-メチル安息香酸 1. 8 g および 1-シアノ-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン 2. 0 g を用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0. 39 g を得た。融点 256-258°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 40-1. 46 (2H, m), 1. 55-1. 65 (2H, m), 2. 07-2. 14 (4H, m), 2. 25-2. 35 (1H, m), 2. 35 (6H, s), 2. 42-2. 51 (1H, m), 6. 32 (1H, s), 7. 43 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7. 49 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7. 62 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8. 37 (1H, t, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 10. 31-10. 80 (1H, m).

#### 実施例 148

2-メチル安息香酸 1. 8 g および 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチロニトリル 2. 2 g を用いて実施例 81 と同様の方法で反応を行い、3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0. 027 g を得た。融点 120-122°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 83-1. 88 (2H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 42-2. 66 (12H, m), 6. 22 (1H, s), 7. 36-7. 43 (2H, m), 7. 55-7. 59 (1H, m), 8. 33 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11. 35 (1H, br s).

#### 25 実施例 151

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1. 0 g、(R)-3-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン 2. 0 g を用いて実施例 1 と同様に反応さ

せ、(R)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点172-174℃。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.35 (br s, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.75-2.20 (m, 6H)

#### 10 実施例152

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0g、(S)-3-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン2.0gを用いて実施例1と同様に反応させ、(S)-3-(2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点169-171℃。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.41 (br s, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.15-3.91 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 1H), 2.75-2.20 (m, 6H)

#### 実施例153

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン1.4gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点232-234℃, <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.13 (1H, br. s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.24 (3H,



s), 2.38 (3H, s), 2.58 (1H, t,  $J=10\text{Hz}$ ), 2.70–2.85 (2H, m), 3.30–3.70 (4H, m), 4.63 (1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.64 (1H, s), 7.09 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 1  
5 1.17 (1H, s). MS (EI): 287 ( $M^+$ )

#### 実施例154

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0gと2-エトキシカルボニル-1-メチルピペラジン0.7gを用いて実施例18と同様に反応を行い、3-(3-エトキシカルボニル-4-メチルピペラジ  
10 ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点105–109°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.15 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.  
15 80 (s, 1H), 3.52 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.06–2.90 (m, 4H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

#### 20 実施例155

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0gと2-メチルピペラジン0.6gを用いて実施例18と同様に反応を行い、3-(3-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点164–167°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DM}$   
25  $\text{SO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.03 (br s, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.72 (s, 1H), 3.48 (d,  $J=$

11.5 Hz, 2H), 2.90 (d, J=12.0 Hz, 1H),  
 2.80-2.70 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H),  
 2.21 (t, J=11.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H).

#### 5 実施例 156

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と  
 (S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピペラジン 0.7 g を用い  
 て実施例 18 と同様に反応を行い、(S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-  
 メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g  
 10 を得た。融点 173-174°C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-  
 d<sub>6</sub>) δ: 11.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.8 Hz, 1H),  
 7.52 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.8 Hz, 1H),  
 7.19 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.57 (br s, 1  
 15 H), 3.67-3.49 (m, 3H), 3.45-3.28 (m, 2H),  
 2.77-2.15 (m, 2H), 2.56 (t, J=10.5 Hz, 1H),  
 2.24 (s, 3H), 2.12 (br s, 1H)

#### 別途合成法

20 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 4.0 g と (S)-2-ヒドロ  
 キシメチルピペラジン 5.5 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い (S)-  
 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリ  
 ン-1-オン 4.5 g を得た。(S)-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジ  
 ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 4.5 g をアセトニトリル  
 25 80 mL および 37% ホルマリン水溶液 8.2 mL に溶解し、氷冷下で水素  
 化シアノホウ素ナトリウム 3.4 g および酢酸 0.85 mL を加えた。反応  
 終了後反応液を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロ  
 ホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲル

カラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール＝４：１流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、  
 (S)－３－(３－ヒドロキシメチル－４－メチルピペラジン－１－イル)－２H－イソキノリン－１－オン 3.3 g を得た。

#### 5 実施例 157

２－メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と  
 (R)－２－(ヒドロキシメチル)－１－メチルピペラジン 0.7 g を用い  
 て実施例 18 と同様に反応を行い、(R)－３－(３－ヒドロキシメチル－４  
 ーメチルピペラジン－１－イル)－２H－イソキノリン－１－オン 0.4 g  
 10 を得た。融点 171－173℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO  
 -d<sub>6</sub>) δ: 11.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.  
 8 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.  
 43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8  
 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.57 (br s, 1  
 15 H), 3.67－3.49 (m, 3H), 3.45－3.28 (m,  
 2H), 2.77－2.15 (m, 2H), 2.56 (t, J=  
 10.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (br  
 s, 1H)

#### 実施例 158

20 ３－(１－メチルピペリジン－４－イル)－２H－イソキノリン－１－オン  
 2.0 g をメタノール 20 mL に溶解し、10%パラジウム－炭素 1.0 g  
 の存在下 40 気圧、70℃で水素添加を行った。反応終了後、反応液をろ過  
 し、濾液を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ク  
 ロロホルム：メタノール＝10：1 流出分を濃縮して得られた残渣にイソプ  
 25 ロピルエーテルを加えて析出した結晶をろ取し、３－(１－メチルピペリジ  
 ン－４－イル)－３, 4－ジヒドロ－２H－イソキノリン－１－オン 0.1  
 g を得た。融点 139－141℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDC  
 l<sub>3</sub>) δ: 8.08 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.48

(t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 1H), 6.32 (brs, 1H), 3.52 (brs, 1H), 3.15–2.90 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (brs, 1H), 2.00–1.70 (m, 4H), 1.58–1.30 (m, 2H).

#### 実施例 159

2-アミノ-3-メチルベンズアミド 3.24 g と 3-(ジエチルアミノ)プロパン酸塩 4.00 g を用いて実施例 120 と同様の方法で反応を行い 8-メチル-2-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-3H-キナゾリン-4-オンを 82 mg (8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, m), 2.60 (3H, s), 2.65–2.71 (4H, m), 2.81–2.87 (4H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.53 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 12.58 (1H, m).

#### 15 実施例 162

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩 1.0 g と 2,6-ジメチルピペラジン 0.6 g を用いて実施例 18 と同様に反応を行い、3-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。融点 208–210°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.98 (brs, 1H), 7.97 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.72 (s, 1H), 3.51 (d,  $J=10.5\text{ Hz}$ , 2H), 3.40–3.25 (m, 1H), 2.90–2.78 (m, 2H), 2.15 (t,  $J=11.0\text{ Hz}$ , 2H), 0.99 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 6H).

#### 実施例 163

N,N-ジエチル-2-(4-メチルベンジル)ベンズアミド 1.0 g と 4

ーシアノー1ーメチルピペリジン0.6 gを用いて実施例82と同様に反応  
 を行い、4ー(4ーメチルフェニル)ー3ー(1ーメチルピペリジンー4ー  
 イル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン0.3 gを得た。融点244ー24  
 6℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.49 (b  
 5 r s, 1H), 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.4  
 7 (t, J=6.6Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.3Hz  
 z, 1H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.09  
 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=7.6Hz,  
 1H), 2.86 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.50ー2.  
 10 38 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (s, 3  
 H), 1.90ー1.60 (m, 6H).

#### 実施例164

N, Nージエチルー2ー(4ーフルオロベンジル)ベンズアミド1.0 gと  
 4ーシアノー1ーメチルピペリジン0.6 gを用いて実施例82と同様に反  
 15 応を行い、4ー(4ーフルオロフェニル)ー3ー(1ーメチルピペリジンー  
 4ーイル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン0.4 gを得た。融点269ー  
 271℃. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.5  
 3 (b r s, 1H), 8.41 (q, J=6.8Hz, 1H),  
 7.55ー7.44 (m, 1H), 7.43ー7.38 (m, 1H),  
 20 7.24ー7.10 (m, 4H), 6.97 (d, J=7.6Hz,  
 1H), 2.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 2.44ー2.  
 30 30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.90ー1.60  
 (m, 6H).

#### 実施例165

25 2ーアミノー3ーメチルベンズアミド3.38 gと3ーピペリジノプロパン  
 酸塩酸塩4.26 gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8ーメ  
 チルー2ー(2ーピペリジノエチル)ー3Hーキナゾリンー4ーオンを1.  
 04 g (55%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51 (2H, m), 1.68–1.74 (4H, m), 2.56 (7H, m), 2.72–2.77 (2H, m), 2.81–2.86 (2H, m), 7.23–7.29 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

5 実施例166

2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.24gと3-(モルホリン-4-イル)プロパン酸塩酸塩3.19gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-3H-キナゾリン-4-オンを518mg (22%)得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.56–2.58 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.83–2.85 (2H, m), 2.89–2.92 (2H, m), 3.66–3.85 (4H, m), 7.31 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 12.02 (1H, m).

15 実施例167

N,N-ジエチル-2-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.2gを得た。融点153–

20 155°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 (br s, 1H), 8.39 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.50–7.32 (m, 3H), 7.11 (d,  $J=5.6$ , 1H), 7.09–6.98 (m, 2H), 6.94 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92–2.80 (m, 25 2H), 2.40–2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.82–1.50 (m, 6H).

実施例168

N,N-ジエチル-2-(3-メチルベンジル)ベンズアミド1.0gと4

ーシアノー1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応  
 を行い、4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-  
 イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点214-21  
 6°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.69 (b  
 5 r s, 1H), 8.41 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.4  
 8 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.28 (m, 2  
 H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.08-6.95 (m,  
 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.50-2.38 (m,  
 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.1  
 10 0-1.60 (m, 6H).

#### 実施例169

N,N-ジエチル-2-(2-メチルベンジル)ベンズアミド1.0gと4  
 ーシアノー1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応  
 を行い、4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-  
 15 イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点249-25  
 1°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.62 (b  
 r s, 1H), 8.42 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.5  
 0-7.20 (m, 5H), 7.09 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1  
 H), 6.83 (d,  $J=7.3\text{Hz}$  (1H), 2.90-2.7  
 20 8 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.21 (s,  
 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90-1.59 (m, 6H).

#### 実施例170

N,N-ジエチル-2-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド1.0gと  
 4-シアノー1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反  
 25 応を行い、4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.3gを得た。融点181-  
 183°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.5  
 5 (b r s, 1H), 8.40 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H),

7.53-7.35 (m, 3H), 7.03 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J=5.9$  Hz, 2.4, 1H), 6.81 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 6H).

#### 実施例171

N,N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.5gと4-シアノ-1-メチルピペリジン1.2gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.2gを得た。融点194-196°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.14 (br s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (d,  $J=11.4$  Hz, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 2H). MS (EI): 302 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例173

20 2-アミノ-3-メチルベンズアミド3.38gと6-(ジエチルアミノ)ヘキサン酸塩酸塩3.24gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オンを124mg (8%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (6H, m), 1.32-1.42 (4H, m), 1.70-1.78 (2H, m), 2.30-2.49 (6H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 3.29 (3H, s), 7.29-7.33 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 12.12 (1H, m).



## 実施例 174

2-アミノ-3-メチルベンズアミドと5-(ジエチルアミノ)ペンタン酸塩酸塩を用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得る。

## 5 実施例 175

2-アミノ-3-メチルベンズアミド2.98gと5-(ジメチルアミノ)ペンタン酸塩酸塩2.45gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを2.10g(77%)得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.47 (2H, m), 1.68-1.72 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.22-2.25 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.40 (3H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.60 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).

## 15 実施例 176

2-アミノ-3-メチルベンズアミド1.44gと4-(ピロリジン-1-イル)ブタン酸塩酸塩1.56gを用いて実施例120と同様の方法で反応を行い8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-3H-キナゾリン-4-オンを38mg得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91-2.01 (6H, m), 2.59 (3H, s), 2.70-2.74 (6H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

## 実施例 177

- 25 N,N-ジエチル-2-メチルニコチンアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.7gを用いて実施例82と同様に反応を行い、7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1,6-ナフチリジン-5-オン1/10水付加物0.4gを得た。融点 $>240^\circ\text{C}$ /分解,  $^1\text{H-NMR}$  (4

00MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-1.70 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.35-2.50 (1H, m), 2.86 (1H, d,  $J=8$ Hz), 6.40 (1H, s), 7.41 (1H, dd,  $J=8, 5$ Hz), 8.41 (1H, d,  $J=6$ Hz),  
 5 8.84 (1H, dd,  $J=5, 2$ Hz), 11.49 (1H, brs). MS (EI): 243 ( $M^+$ )

#### 実施例178

N, N-ジエチル-2, 3-ジメチルベンズアミド1.0gと4-シアノー  
 1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5  
 10 -メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン0.3gを得た。融点196-198°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400  
 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.24 (brs, 1H), 8.  
 22 (d,  $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=6.8$   
 Hz, 1H), 7.31 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.4  
 15 2 (s, 1H), 3.04 (d,  $J=11.5$ Hz, 2H), 2.  
 58-2.43 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37  
 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.07-1.  
 96 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H). MS (E  
 I): 256 ( $M^+$ )

#### 20 実施例179

N, N-ジエチル-2-エチルベンズアミド1.0gと4-シアノー1-メ  
 チルピペリジン0.8gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-メチ  
 ル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-  
 オン0.9gを得た。融点202-204°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  
 25  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.40 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 8.  
 38 (brs, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.  
 48-7.41 (m, 1H), 3.00 (d,  $J=11.7$ Hz,  
 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.32 (s, 3H),

2. 27 (s, 3H), 2. 15-2. 01 (m, 2H), 1. 89-1. 70 (m, 4H).

#### 実施例 180

N, N-ジエチル-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルベンズアミド 1. 0 g と 4-シアノ-1-メチルピペリジン 0. 7 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0. 6 g を得た。融点 216-218°C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10. 51 (br s, 1H), 8. 04 (d, J=7. 8Hz, 1H), 7. 34 (t, J=7. 8Hz, 1H), 7. 25 (d, J=7. 8Hz, 1H), 6. 68 (s, 1H), 2. 99 (d, J=11. 5Hz, 2H), 2. 78 (s, 6H), 2. 57-2. 43 (m, 1H), 2. 33 (s, 3H), 2. 16-1. 99 (m, 4H), 1. 88-1. 78 (m, 2H). MS (EI): 285 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 181

3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1-オキシイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩 3. 7 g およびトリエチルアミン 4. 8 mL をテトラヒドロフラン 60 mL に懸濁し、ジフェニルリン酸アジド 2. 9 mL を加えて 4 時間加熱還流した。反応液にメタノール 40 mL を加えてさらに 4 時間加熱還流した。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、1, 3-ジ(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1-オキシイソキノリン-5-イル)ウレア 1. 0 g を得た。融点 > 280°C. 1, 3-ジ(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-1-オキシイソキノリン-5-イル)ウレア 1. 0 g と 20% 水酸化カリウム水溶液 10 mL に溶解し、10 時間加熱還流した。反応終了後反応液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=3:1:

0.08 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取しイソプロパノールで洗浄して5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.6gを得た。融点222-224°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.90 (br s, 1H),  
 5 7.35 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.85 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.78  
 10 -1.60 (m, 2H). MS (EI): 257 (M+)

#### 実施例182

N,N-ジエチル-2-(2-フルオロベンジル)ベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同様に反応を行い、4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点247-249°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.79 (br s, 1H), 8.43 (d,  $J=6.6$ , 1H), 7.56-7.35 (m, 3H), 7.30-7.12 (m, 3H), 6.96 (d,  $J=8.0$ , 1H), 2.95-2.80 (m, 2  
 20 H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.65 (d,  $J=13.9$ , 2H).

#### 実施例183

N,N-ジエチル-5-クロロ-2-メチルベンズアミド1.0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.7gを用いて実施例82と同様に反応を行い、7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点253-255°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.39 (br s, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 2.85 (d,  $J=11.5$ , 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (dd,  $J=11.7$ , 10.2, 4H), 1.68-1.55 (m, 5 2H). MS (EI): 276 (M+)

#### 実施例184

5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩0.8gを用いて実施例158と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,4-ジヒ  
10 ドロ-2H-イソキノリン-1-オン0.1gを得た。融点216-218°C。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.66 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.29 (d,  $J=7.6$ , 1H), 7.10 (t,  $J=7.8$ , 1H), 6.94 (d,  $J=7.8$ , 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.09 (s, 15 3H), 1.76-1.45 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 3H). MS (EI): 260 (M+)

#### 実施例185

N,N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.5gと4-(ジメチルアミノ)ブチロニトリル1.0gを用いて実施例82  
20 と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点110-112°C。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$ : 11.55 (brs, 1H), 7.99 (dd,  $J=4.9$ , 2.2, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 25 5.28 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.67 (t,  $J=6.4$ , 2H), 2.37 (t,  $J=6.1$ , 2H), 2.32 (s, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H). MS (EI): 290 (M+)

## 実施例 186

5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を用いて実施例 108 と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.25 g を得た。141-143°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.22 (br s, 1H), 10.78-10.40 (m, 2H), 7.57 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.19 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H). MS (EI): 246 (M+)

## 実施例 187

N,N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド 1.5 g と 5-(ジメチルアミノ)ペンタンニトリル 1.0 g を用いて実施例 8  
2 と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルア  
ミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.4 g を得た。融点 109-111°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.71 (br s, 1H), 7.99 (dd,  $J=3.4$ , 2.6, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.61 (t,  $J=7.3$ , 2H), 2.35 (t,  $J=6.8$ , 2H), 2.25 (s, 6H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H). MS (EI): 304 (M+)

## 実施例 188

5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を用いて実施例 108 と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.25 g を得た。融点 231-233°C.  $^1\text{H-NMR}$

(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.14 (brs, 1H), 10.01 (brs, 1H), 7.56 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.17 (t,  $J=8.1$ , 1H), 7.02 (d,  $J=6.8$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.19 (t,  $J=7.1$ , 2H), 2.08 (s, 6H), 1.60 (t,  $J=7.6$ , 2H), 1.40 (t,  $J=7.3$ , 2H). MS (EI): 260 (M+)

#### 実施例189

N, N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.5gと3-(ピペリジン-1-イル)プロピオニトリル1.1gを用いて実施例82と同様に反応を行い、5-メトキシメチルオキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。5-メトキシメチルオキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを用いて実施例108と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点261-263°C.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.29 (s, 1H), 10.51 (brs, 1H), 10.41-10.00 (brs, 1H), 7.57 (d,  $J=7.8$ , 1H), 7.22 (t,  $J=7.8$ , 1H), 7.10 (d,  $J=7.8$ , 1H), 6.58 (s, 1H), 3.44 (d,  $J=11.0$ , 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 3.01 (t,  $J=8.8$ , 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 1H). MS (EI): 272 (M+)

#### 実施例190

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド5.2gと4-シアノピリジン3.4gを用いて実施例82と同様に反応を行い、3-(4-ピリジル)-

2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩0.15水和物2.0gを得た。融点  
 >270°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, s),  
 7.61-7.67 (1H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.  
 25 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 8.36 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.  
 5 97 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 11.90 (1H, br s).  
 3-(4-ピリジル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩を遊離塩基に  
 戻し、1.8gを得た。この化合物をジメチルホルムアミド40mLに溶解  
 し、室温でヨウ化メチル0.48mLを加えた。反応終了後溶媒を濃縮して  
 得られた残渣をメタノール40mLに溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリ  
 10 ウム0.85gを加えた。反応終了後溶媒を濃縮して残渣に炭酸カリウム水  
 溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後  
 濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。  
 クロロホルム:メタノール=5:1流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、  
 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-  
 15 2H-イソキノリン-1-オン0.96gを得た。融点222-223°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.55-2.  
 59 (2H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 3.16-3.2  
 0 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.46 (1H, s), 7.4  
 1-7.45 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.5  
 20 9-7.63 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.3  
 7 (1H, br s).

#### 実施例191

N,N-ジエチル-2-メチルベンズアミド1.9gと1-ベンジル-3-  
 シアノピペリジン1.8gを用いて実施例82と同様に反応を行い、3-(1-  
 25 -ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1.6  
 4gを得た。融点176-178°C

#### 実施例192

3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オ



ン 1. 5 g を塩化メチレン 15 mL に溶解し、氷冷下でクロロ炭酸 1-クロ  
 ロエチル 0.68 mL を加えて 2 時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮して残渣  
 をメタノールに溶解し、10 分間加熱還流した。溶媒を濃縮して残渣にヘキ  
 5 15 3 1 (3H, s), 2.45-2.55 (1H, s), 2.65-2.8  
 6 (2H, m), 6.23 (1H, s), 7.36-7.44 (2H, m),  
 7.55-7.60 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=8Hz), 1  
 1.40 (1H, brs).

#### 実施例 193

20 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 1.7 g と 1-メチル-5-シ  
 アノ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 1.8 g を用いて実施例 82  
 と同様に反応を行い、3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピ  
 リジン-5-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.1 g を得た。融点  
 214-216°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39-2.47  
 25 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.57-2.64 (2H, m),  
 3.27-3.29 (2H, m), 6.32-6.34 (1H, m), 6.  
 38 (1H, s), 7.40-7.45 (1H, m), 7.49 (1H,  
 d, J=8Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 8.33 (1H,

d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, br s).

#### 実施例194

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチ  
ルピペラジン1.5gを用いて実施例1と同様に反応を行い、3-(3-ヒ  
5 ドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.  
8gを得た。融点  $>120^\circ\text{C}$ /分解,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMS  
O- $d_6$ )  $\delta$ : 2.32 (1H, t,  $J=10\text{ Hz}$ ), 2.50-2.65 (1  
H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.93 (1H, d,  $J=12$   
Hz), 3.30-3.45 (4H, m), 3.49 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$   
10 z), 4.65 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.72 (1H, s), 7.18 (1  
H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1  
H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.10 (1  
H, br. s). MS (EI): 259 ( $M^+$ )

#### 実施例195

15 3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと1-エチル-2-ヒ  
ドロキシメチルピペラジン1.5gを用いて実施例1と同様に反応を行い、  
3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン0.6gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DM  
SO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.30-2.50 (3  
20 H, m), 2.65-2.90 (2H, m), 3.25-3.65 (6H, m),  
4.55 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.73 (1H, s), 7.16 (1H,  
t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H,  
t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H,  
br. s). MS (EI): 287 ( $M^+$ )

#### 25 実施例196

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチ  
ル-1-プロピルピペラジン1.5gを用いて実施例1と同様に反応を行い、  
3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65  
 70  
 75  
 80  
 85  
 90  
 95  
 100  
 105  
 110  
 115  
 120  
 125  
 130  
 135  
 140  
 145  
 150  
 155  
 160  
 165  
 170  
 175  
 180  
 185  
 190  
 195  
 200  
 205  
 210  
 215  
 220  
 225  
 230  
 235  
 240  
 245  
 250  
 255  
 260  
 265  
 270  
 275  
 280  
 285  
 290  
 295  
 300  
 305  
 310  
 315  
 320  
 325  
 330  
 335  
 340  
 345  
 350  
 355  
 360  
 365  
 370  
 375  
 380  
 385  
 390  
 395  
 400  
 405  
 410  
 415  
 420  
 425  
 430  
 435  
 440  
 445  
 450  
 455  
 460  
 465  
 470  
 475  
 480  
 485  
 490  
 495  
 500  
 505  
 510  
 515  
 520  
 525  
 530  
 535  
 540  
 545  
 550  
 555  
 560  
 565  
 570  
 575  
 580  
 585  
 590  
 595  
 600  
 605  
 610  
 615  
 620  
 625  
 630  
 635  
 640  
 645  
 650  
 655  
 660  
 665  
 670  
 675  
 680  
 685  
 690  
 695  
 700  
 705  
 710  
 715  
 720  
 725  
 730  
 735  
 740  
 745  
 750  
 755  
 760  
 765  
 770  
 775  
 780  
 785  
 790  
 795  
 800  
 805  
 810  
 815  
 820  
 825  
 830  
 835  
 840  
 845  
 850  
 855  
 860  
 865  
 870  
 875  
 880  
 885  
 890  
 895  
 900  
 905  
 910  
 915  
 920  
 925  
 930  
 935  
 940  
 945  
 950  
 955  
 960  
 965  
 970  
 975  
 980  
 985  
 990  
 995  
 1000  
 1005  
 1010  
 1015  
 1020  
 1025  
 1030  
 1035  
 1040  
 1045  
 1050  
 1055  
 1060  
 1065  
 1070  
 1075  
 1080  
 1085  
 1090  
 1095  
 1100  
 1105  
 1110  
 1115  
 1120  
 1125  
 1130  
 1135  
 1140  
 1145  
 1150  
 1155  
 1160  
 1165  
 1170  
 1175  
 1180  
 1185  
 1190  
 1195  
 1200  
 1205  
 1210  
 1215  
 1220  
 1225  
 1230  
 1235  
 1240  
 1245  
 1250  
 1255  
 1260  
 1265  
 1270  
 1275  
 1280  
 1285  
 1290  
 1295  
 1300  
 1305  
 1310  
 1315  
 1320  
 1325  
 1330  
 1335  
 1340  
 1345  
 1350  
 1355  
 1360  
 1365  
 1370  
 1375  
 1380  
 1385  
 1390  
 1395  
 1400  
 1405  
 1410  
 1415  
 1420  
 1425  
 1430  
 1435  
 1440  
 1445  
 1450  
 1455  
 1460  
 1465  
 1470  
 1475  
 1480  
 1485  
 1490  
 1495  
 1500  
 1505  
 1510  
 1515  
 1520  
 1525  
 1530  
 1535  
 1540  
 1545  
 1550  
 1555  
 1560  
 1565  
 1570  
 1575  
 1580  
 1585  
 1590  
 1595  
 1600  
 1605  
 1610  
 1615  
 1620  
 1625  
 1630  
 1635  
 1640  
 1645  
 1650  
 1655  
 1660  
 1665  
 1670  
 1675  
 1680  
 1685  
 1690  
 1695  
 1700  
 1705  
 1710  
 1715  
 1720  
 1725  
 1730  
 1735  
 1740  
 1745  
 1750  
 1755  
 1760  
 1765  
 1770  
 1775  
 1780  
 1785  
 1790  
 1795  
 1800  
 1805  
 1810  
 1815  
 1820  
 1825  
 1830  
 1835  
 1840  
 1845  
 1850  
 1855  
 1860  
 1865  
 1870  
 1875  
 1880  
 1885  
 1890  
 1895  
 1900  
 1905  
 1910  
 1915  
 1920  
 1925  
 1930  
 1935  
 1940  
 1945  
 1950  
 1955  
 1960  
 1965  
 1970  
 1975  
 1980  
 1985  
 1990  
 1995  
 2000  
 2005  
 2010  
 2015  
 2020  
 2025  
 2030  
 2035  
 2040  
 2045  
 2050  
 2055  
 2060  
 2065  
 2070  
 2075  
 2080  
 2085  
 2090  
 2095  
 2100  
 2105  
 2110  
 2115  
 2120  
 2125  
 2130  
 2135  
 2140  
 2145  
 2150  
 2155  
 2160  
 2165  
 2170  
 2175  
 2180  
 2185  
 2190  
 2195  
 2200  
 2205  
 2210  
 2215  
 2220  
 2225  
 2230  
 2235  
 2240  
 2245  
 2250  
 2255  
 2260  
 2265  
 2270  
 2275  
 2280  
 2285  
 2290  
 2295  
 2300  
 2305  
 2310  
 2315  
 2320  
 2325  
 2330  
 2335  
 2340  
 2345  
 2350  
 2355  
 2360  
 2365  
 2370  
 2375  
 2380  
 2385  
 2390  
 2395  
 2400  
 2405  
 2410  
 2415  
 2420  
 2425  
 2430  
 2435  
 2440  
 2445  
 2450  
 2455  
 2460  
 2465  
 2470  
 2475  
 2480  
 2485  
 2490  
 2495  
 2500  
 2505  
 2510  
 2515  
 2520  
 2525  
 2530  
 2535  
 2540  
 2545  
 2550  
 2555  
 2560  
 2565  
 2570  
 2575  
 2580  
 2585  
 2590  
 2595  
 2600  
 2605  
 2610  
 2615  
 2620  
 2625  
 2630  
 2635  
 2640  
 2645  
 2650  
 2655  
 2660  
 2665  
 2670  
 2675  
 2680  
 2685  
 2690  
 2695  
 2700  
 2705  
 2710  
 2715  
 2720  
 2725  
 2730  
 2735  
 2740  
 2745  
 2750  
 2755  
 2760  
 2765  
 2770  
 2775  
 2780  
 2785  
 2790  
 2795  
 2800  
 2805  
 2810  
 2815  
 2820  
 2825  
 2830  
 2835  
 2840  
 2845  
 2850  
 2855  
 2860  
 2865  
 2870  
 2875  
 2880  
 2885  
 2890  
 2895  
 2900  
 2905  
 2910  
 2915  
 2920  
 2925  
 2930  
 2935  
 2940  
 2945  
 2950  
 2955  
 2960  
 2965  
 2970  
 2975  
 2980  
 2985  
 2990  
 2995  
 3000  
 3005  
 3010  
 3015  
 3020  
 3025  
 3030  
 3035  
 3040  
 3045  
 3050  
 3055  
 3060  
 3065  
 3070  
 3075  
 3080  
 3085  
 3090  
 3095  
 3100  
 3105  
 3110  
 3115  
 3120  
 3125  
 3130  
 3135  
 3140  
 3145  
 3150  
 3155  
 3160  
 3165  
 3170  
 3175  
 3180  
 3185  
 3190  
 3195  
 3200  
 3205  
 3210  
 3215  
 3220  
 3225  
 3230  
 3235  
 3240  
 3245  
 3250  
 3255  
 3260  
 3265  
 3270  
 3275  
 3280  
 3285  
 3290  
 3295  
 3300  
 3305  
 3310  
 3315  
 3320  
 3325  
 3330  
 3335  
 3340  
 3345  
 3350  
 3355  
 3360  
 3365  
 3370  
 3375  
 3380  
 3385  
 3390  
 3395  
 3400  
 3405  
 3410  
 3415  
 3420  
 3425  
 3430  
 3435  
 3440  
 3445  
 3450  
 3455  
 3460  
 3465  
 3470  
 3475  
 3480  
 3485  
 3490  
 3495  
 3500  
 3505  
 3510  
 3515  
 3520  
 3525  
 3530  
 3535  
 3540  
 3545  
 3550  
 3555  
 3560  
 3565  
 3570  
 3575  
 3580  
 3585  
 3590  
 3595  
 3600  
 3605  
 3610  
 3615  
 3620  
 3625  
 3630  
 3635  
 3640  
 3645  
 3650  
 3655  
 3660  
 3665  
 3670  
 3675  
 3680  
 3685  
 3690  
 3695  
 3700  
 3705  
 3710  
 3715  
 3720  
 3725  
 3730  
 3735  
 3740  
 3745  
 3750  
 3755  
 3760  
 3765  
 3770  
 3775  
 3780  
 3785  
 3790  
 3795  
 3800  
 3805  
 3810  
 3815  
 3820  
 3825  
 3830  
 3835  
 3840  
 3845  
 3850  
 3855  
 3860  
 3865  
 3870  
 3875  
 3880  
 3885  
 3890  
 3895  
 3900  
 3905  
 3910  
 3915  
 3920  
 3925  
 3930  
 3935  
 3940  
 3945  
 3950  
 3955  
 3960  
 3965  
 3970  
 3975  
 3980  
 3985  
 3990  
 3995  
 4000  
 4005  
 4010  
 4015  
 4020  
 4025  
 4030  
 4035  
 4040  
 4045  
 4050  
 4055  
 4060  
 4065  
 4070  
 4075  
 4080  
 4085  
 4090  
 4095  
 4100  
 4105  
 4110  
 4115  
 4120  
 4125  
 4130  
 4135  
 4140  
 4145  
 4150  
 4155  
 4160  
 4165  
 4170  
 4175  
 4180  
 4185  
 4190  
 4195  
 4200  
 4205  
 4210  
 4215  
 4220  
 4225  
 4230  
 4235  
 4240  
 4245  
 4250  
 4255  
 4260  
 4265  
 4270  
 4275  
 4280  
 4285  
 4290  
 4295  
 4300  
 4305  
 4310  
 4315  
 4320  
 4325  
 4330  
 4335  
 4340  
 4345  
 4350  
 4355  
 4360  
 4365  
 4370  
 4375  
 4380  
 4385  
 4390  
 4395  
 4400  
 4405  
 4410  
 4415  
 4420  
 4425  
 4430  
 4435  
 4440  
 4445  
 4450  
 4455  
 4460  
 4465  
 4470  
 4475  
 4480  
 4485  
 4490  
 4495  
 4500  
 4505  
 4510  
 4515  
 4520  
 4525  
 4530  
 4535  
 4540  
 4545  
 4550  
 4555  
 4560  
 4565  
 4570  
 4575  
 4580  
 4585  
 4590  
 4595  
 4600  
 4605  
 4610  
 4615  
 4620  
 4625  
 4630  
 4635  
 4640  
 4645  
 4650  
 4655  
 4660  
 4665  
 4670  
 4675  
 4680  
 4685  
 4690  
 4695  
 4700  
 4705  
 4710  
 4715  
 4720  
 4725  
 4730  
 4735  
 4740  
 4745  
 4750  
 4755  
 4760  
 4765  
 4770  
 4775  
 4780  
 4785  
 4790  
 4795  
 4800  
 4805  
 4810  
 4815  
 4820  
 4825  
 4830  
 4835  
 4840  
 4845  
 4850  
 4855  
 4860  
 4865  
 4870  
 4875  
 4880  
 4885  
 4890  
 4895  
 4900  
 4905  
 4910  
 4915  
 4920  
 4925  
 4930  
 4935  
 4940  
 4945  
 4950  
 4955  
 4960  
 4965  
 4970  
 4975  
 4980  
 4985  
 4990  
 4995  
 5000  
 5005  
 5010  
 5015  
 5020  
 5025  
 5030  
 5035  
 5040  
 5045  
 5050  
 5055  
 5060  
 5065  
 5070  
 5075  
 5080  
 5085  
 5090  
 5095  
 5100  
 5105  
 5110  
 5115  
 5120  
 5125  
 5130  
 5135  
 5140  
 5145  
 5150  
 5155  
 5160  
 5165  
 5170  
 5175  
 5180  
 5185  
 5190  
 5195  
 5200  
 5205  
 5210  
 5215  
 5220  
 5225  
 5230  
 5235  
 5240  
 5245  
 5250  
 5255  
 5260  
 5265  
 5270  
 5275  
 5280  
 5285  
 5290  
 5295  
 5300  
 5305  
 5310  
 5315  
 5320  
 5325  
 5330  
 5335  
 5340  
 5345  
 5350  
 5355  
 5360  
 5365  
 5370  
 5375  
 5380  
 5385  
 5390  
 5395  
 5400  
 5405  
 5410  
 5415  
 5420  
 5425  
 5430  
 5435  
 5440  
 5445  
 5450  
 5455  
 5460  
 5465  
 5470  
 5475  
 5480  
 5485  
 5490  
 5495  
 5500  
 5505  
 5510  
 5515  
 5520  
 5525  
 5530  
 5535  
 5540  
 5545  
 5550  
 5555  
 5560  
 5565  
 5570  
 5575  
 5580  
 5585  
 5590  
 5595  
 5600  
 5605  
 5610  
 5615  
 5620  
 5625  
 5630  
 5635  
 5640  
 5645  
 5650  
 5655  
 5660  
 5665  
 5670  
 5675  
 5680  
 5685  
 5690  
 5695  
 5700  
 5705  
 5710  
 5715  
 5720  
 5725  
 5730  
 5735  
 5740  
 5745  
 5750  
 5755  
 5760  
 5765  
 5770  
 5775  
 5780  
 5785  
 5790  
 5795  
 5800  
 5805  
 5810  
 5815  
 5820  
 5825  
 5830  
 5835  
 5840  
 5845  
 5850  
 5855  
 5860  
 5865  
 5870  
 5875  
 5880  
 5885  
 5890  
 5895  
 5900  
 5905  
 5910  
 5915  
 5920  
 5925  
 5930  
 5935  
 5940  
 5945  
 5950  
 5955  
 5960  
 5965  
 5970  
 5975  
 5980  
 5985  
 5990  
 5995  
 6000  
 6005  
 6010  
 6015  
 6020  
 6025  
 6030  
 6035  
 6040  
 6045  
 6050  
 6055  
 6060  
 6065  
 6070  
 6075  
 6080  
 6085  
 6090  
 6095  
 6100  
 6105  
 6110  
 6115  
 6120  
 6125  
 6130  
 6135  
 6140  
 6145  
 6150  
 6155  
 6160  
 6165  
 6170  
 6175  
 6180  
 6185  
 6190  
 6195  
 6200  
 6205  
 6210  
 6215  
 6220  
 6225  
 6230  
 6235  
 6240  
 6245  
 6250  
 6255  
 6260  
 6265  
 6270  
 6275  
 6280  
 6285  
 6290  
 6295  
 6300  
 6305  
 6310  
 6315  
 6320  
 6325  
 6330  
 6335  
 6340  
 6345  
 6350  
 6355  
 6360  
 6365  
 6370  
 6375  
 6380  
 6385  
 6390  
 6395  
 6400  
 6405  
 6410  
 6415  
 6420  
 6425  
 6430  
 6435  
 6440  
 6445  
 6450  
 6455  
 6460  
 6465  
 6470  
 6475  
 6480  
 6485  
 6490  
 6495  
 6500  
 6505  
 6510  
 6515  
 6520  
 6525  
 6530  
 6535  
 6540  
 6545  
 6550  
 6555  
 6560  
 6565  
 6570  
 6575  
 6580  
 6585  
 6590  
 6595  
 6600  
 6605  
 6610  
 6615  
 6620  
 6625  
 6630  
 6635  
 6640  
 6645  
 6650  
 6655  
 6660  
 6665  
 6670  
 6675  
 6680  
 6685  
 6690  
 6695  
 6700  
 6705  
 6710  
 6715  
 6720  
 6725  
 6730  
 6735  
 6740  
 6745  
 6750  
 6755  
 6760  
 6765  
 6770  
 6775  
 6780  
 6785  
 6790  
 6795  
 6800  
 6805  
 6810  
 6815  
 6820  
 6825  
 6830  
 6835  
 6840  
 6845  
 6850  
 6855  
 6860  
 6865  
 6870  
 6875  
 6880  
 6885  
 6890  
 6895  
 6900  
 6905  
 6910  
 6915  
 6920  
 6925  
 6930  
 6935  
 6940

5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.7 g をアセトニトリル 20 mL および 37% ホルマリン水溶液 1.4 mL に溶解し、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム 0.33 g および酢酸 0.18 mL を加えた。反応終了後反応液を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール＝4：1 流出分を濃縮して析出した結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.5 g を得た。融点 200-202°C, <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.12 (1H, br. s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.63 (1H, t, J=11 Hz), 2.75-2.85 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55-3.65 (3H, m), 4.62 (1H, t, J=5 Hz), 5.77 (1H, s), 7.09 (1H, t, J=7 Hz), 7.85 (1H, d, J=7 Hz), 8.02 (1H, d, J=7 Hz), 11.38 (1H, s). MS (EI): 351, 353 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 200

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g と 4-ピペリジノピペリジン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.8 g を得た。融点 > 200°C/分解, <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.60 (8H, m), 1.76 (2H, d, J=11 Hz), 2.25-2.55 (5H, m), 2.60 (2H, t, J=11 Hz), 3.68 (2H, d, J=12 Hz), 5.76 (1H, s), 7.18 (1H, t, J=8 Hz), 7.41 (1H, d, J=8 Hz), 7.52 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, d, J=8 Hz), 11.07 (1H, br s). MS (EI): 311 (M<sup>+</sup>)

## 実施例 201

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と 3-ヒドロキシメチルピペリジン 0.8 g を用いて実施例 18 と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。融点 143-144℃。

## 実施例 202

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 1.0 g と 3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン 0.8 g を用いて実施例 18 と同様に反応を行い、3-(3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。融点 187-188℃。

## 実施例 203

3-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g と 2-ヒドロキシメチル-1-イソブチルピペラジン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.8 g を得た。融点 130-132℃,  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.84 (3H, d, J = 6 Hz), 1.65-1.75 (1H, m), 2.05 (1H, dd, J = 13, 6 Hz), 2.30 (1H, t, J = 8 Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 2.80-3.00 (3H, m), 3.25-3.40 (2H, m),  
 3.40-3.50 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.60 (1H, t, J = 5 Hz), 5.76 (1H, s), 7.19 (1H, t, J = 8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8 Hz), 11.10 (1H, s).  
 MS (EI): 315 (M<sup>+</sup>)

## 25 実施例 204

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 5-(ジメチルアミノ)ペンタンニトリル 3.03 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2H-イソキノリン

−1−オンを107mg (2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53–1.60 (2H, m), 1.72–1.79 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.12–2.14 (2H, m), 2.58–2.60 (2H, m), 6.26 (1H, s), 7.37–7.44 (2H, m), 7.56–7.61 (1H, m), 8.33 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

#### 実施例205

3-クロロ-5-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン1.0gと2-ヒドロキシメチル-1-メチルピペラジン1.4gを用いて実施例1と同様に反応を行い、5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.4gを得た。融点 216–217°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.10 (1H, br. s), 2.20–2.30 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.59 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 2.70–2.80 (2H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.55–3.65 (3H, m), 4.62 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.67 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.33 (1H, s). MS (EI): 291 ( $\text{M}^+$ )

#### 20 実施例206

2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩1.0gと3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン0.7gを用いて実施例18と同様に反応を行い、3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.5gを得た。融点141–143°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.02 (1H, q,  $J=11\text{Hz}$ ), 1.75–2.00 (4H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.35 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 2.66 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.45–3.60 (2H, m), 5.72 (1

H, s), 7.16 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.16 (1H, s). MS (EI): 285 ( $M^+$ )

#### 実施例 207

- 5 N, N-ジエチル-2, 4-ジメチルベンズアミド 1.0 g と 4-シアノー  
1-メチルピペリジン 0.8 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、6-  
メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オン 0.8 g を得た。融点  $236-238^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400  
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.23 (br s, 1H), 8.  
10 23-8.19 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H),  
6.23 (s, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.  
51-2.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32  
(s, 3H), 2.20-1.91 (m, 4H), 1.90-1.  
70 (m, 2H). MS (EI): 256 ( $M^+$ )

#### 15 実施例 208

- N, N-ジエチル-2, 5-ジメチルベンズアミド 1.0 g と 4-シアノー  
1-メチルピペリジン 0.8 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、7-  
メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オン 0.3 g を得た。融点  $239-241^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (400  
20 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.50 (br s, 1H), 8.  
13 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.28  
(s, 1H), 3.01 (d,  $J=11.4$ , 2H), 2.57  
-2.41 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s,  
3H), 2.14 (t,  $J=11.7$ , 2H), 2.02 (d,  
25  $J=13.4$ , 2H), 1.88-1.75 (m, 2H). MS (E  
I): 256 ( $M^+$ )

#### 実施例 209

N, N-ジエチル-2, 6-ジメチルベンズアミド 1.0 g と 4-シアノー

1-メチルピペリジン0.8gを用いて実施例82と同様に反応を行い、8-  
 メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン0.2gを得た。融点200-202°C. <sup>1</sup>H-NMR (400  
 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.33 (br s, 1H), 7.  
 5 42 (t, J=7.8, 1H), 7.29 (d, J=7.8, 1  
 H), 7.13 (d, J=7.0, 1H), 6.23 (s, 1  
 H), 2.98 (d, J=12.2, 2H), 2.92 (s, 3  
 H), 2.56-1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),  
 2.07 (t, J=10.7, 4H), 1.83-1.72 (m,  
 10 2H). MS (EI): 256 (M+)

#### 実施例210

N,N-ジエチル-5-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド1.  
 0gと4-シアノ-1-メチルピペリジン0.6gを用いて実施例82と同  
 様に反応を行い、7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン  
 15 -4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン0.6gを得た。融点200  
 -202°C. <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.  
 86 (br s, 1H), 7.92 (d, J=2.7, 1H), 7.  
 43 (d, J=8.8, 1H), 7.32 (dd, J=6.1,  
 2.4, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.26 (s, 2H),  
 20 3.48 (s, 3H), 3.02 (d, J=11.2, 2H),  
 2.50-2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.  
 21-2.08 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H),  
 1.89-1.75 (m, 2H). MS (EI): 302 (M+)

#### 実施例211

25 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2  
 H-イソキノリン-1-オン0.4gを用いて実施例108と同様に反応を  
 行い7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イ  
 ソキノリン-1-オン塩酸塩0.3gを得た。融点284-286°C. <sup>1</sup>H-



NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.11 (brs, 1H),  
 10.46 (brs, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.50-  
 7.44 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J=5.9$ , 2.7,  
 1H), 6.23 (s, 1H), 3.47 (d,  $J=11.7$ ,  
 5 2H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.74 (s, 3H),  
 2.62 (t,  $J=12.0$ , 1H), 2.14 (d,  $J=13$ .  
 4, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H). MS (EI): 2  
 58 (M<sup>+</sup>)

#### 実施例 212

10 3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 3.0g と (S)-  
 -2-ヒドロキシメチルピペラジン 5.0g を用いて実施例 1 と同様に反応  
 を行い、(S)-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-5-  
 メチル-2H-イソキノリン-1-オン 3.4g を得た。(S)-3-(3-  
 ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリ  
 15 ン-1-オン 3.4g をアセトニトリル 60mL および 37%ホルマリン水  
 溶液 7.4mL に溶解し、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム 2.6g  
 および酢酸 0.74mL を加えた。反応終了後反応液を濃縮して得られた残  
 渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マ  
 グネシウムで乾燥し、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製  
 20 した。クロロホルム：メタノール=4：1 流出分を濃縮して析出した結晶を  
 ジイソプロピルエーテルにて洗浄し、(S)-3-(3-ヒドロキシメチル-  
 4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-  
 オン 2.1g を得た。融点 184-186°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  
 z, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, br. s), 2.20-2.30  
 25 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.57 (1H,  
 t,  $J=10\text{Hz}$ ), 2.70-2.85 (2H, m), 3.30-3.40  
 (1H, m), 3.50-3.65 (3H, m), 4.61 (1H, t,  $J=$   
 5Hz), 5.62 (1H, s), 7.08 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.

3.8 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.17 (1H, s). MS (EI): 287 ( $M^+$ )

#### 実施例 213

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 1.5 g と 4-(ピロリジン-1-イル)ブチロニトリル 1.1 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g を得た。融点 117-119°C.

#### 実施例 214

3, 5-ジクロロ-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g と 1-メチル-2-ヒドロキシメチルピペラジン 1.4 g を用いて実施例 1 と同様に反応を行い、5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.5 g を得た。融点 212-214°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.11 (1H, br. s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.62 (1H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 2.75-2.85 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.55-3.70 (3H, m), 4.64 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 5.79 (1H, s), 7.16 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.40 (1H, s). MS (EI): 307, 309 ( $M^+$ )

#### 20 実施例 216

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 4-(ピペリジン-1-イル)ブチロニトリル 3.65 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン 326 mg (6%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.52 (2H, m), 1.87 (6H, m), 2.51 (6H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 6.27 (1H, s), 7.39-7.46 (2H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.98 (1H, m).

## 実施例 217

N, N-ジエチル-3-メトキシメチルオキシ-2-メチルベンズアミド 1.5 g と 4-(ピロリジン-1-イル) ブチロニトリル 1.0 g を用いて実施例 189 と同様に反応を行い、5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g を得た。融点 222-225°C。

## 実施例 218

N, N-ジエチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 8.20 g および 3-(ピペリジン-1-イル) プロピオニトリル 6.63 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 410 mg (4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.57 (2H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.50-2.53 (4H, m), 2.67-2.69 (4H, m), 6.30 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.41-7.44 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.47 (1H, m).

## 実施例 219

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 3-(ピペリジン-1-イル) プロピオニトリル 3.32 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 151 mg (3%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51-1.56 (2H, m), 1.69-1.77 (4H, m), 2.53 (4H, m), 2.67-2.71 (4H, m), 6.19 (1H, s), 7.36-7.43 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m), 11.51 (1H, m).

## 実施例 220

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 3-(ピロリジン-1-イル) プロピオニトリル 2.98 g を用いて実施例 82 と同様の

方法で反応を行い、3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを186mg(4%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95 (4H, m), 2.85-3.01 (8H, m), 6.29 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.44 (1H, m).

#### 実施例221

N,N-ジエチル-2,3-ジメチルベンズアミド4.10gおよび3-(ピロリジン-1-イル)プロピオニトリル2.98gを用いて実施例82と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを52mg(0.4%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.19 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.29 (4H, m), 3.50 (4H, m), 6.63 (1H, s), 7.33-7.39 (1H, m), 7.49 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

#### 実施例222

N,N-ジエチル-2,3-ジメチルベンズアミド5.64gおよび4-(ピロリジン-1-イル)ブチロニトリル4.62gを用いて実施例82と同様の方法で反応を行い、5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オンを453mg(6%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-1.99 (6H, m), 2.50 (3H, s), 2.60-2.76 (8H, m), 6.35 (1H, s), 7.27-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 12.06 (1H, m).

#### 実施例223

3-アミノ-1,5-ジヒドロ-3-(4-ピリジル)ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-オン2.2gおよびリン酸3.3gを水40mLに懸濁

し、氷冷下で亜硝酸ナトリウム (0.73 g) 水溶液 2 mL を滴下した。滴下終了後、室温で3時間攪拌した。反応終了後反応液に炭酸カリウム水溶液を加えて液性をアルカリ性とし、シリカゲルに吸着させてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール=4：1流出  
 5 分を濃縮して1, 5-ジヒドロ-6-(4-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン0.42 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.95 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=6 Hz), 8.16 (1H, s), 8.67 (2H, d, J=6 Hz).

1, 5-ジヒドロ-6-(4-ピリジル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン0.42 gを実施例190と同様の方法で反応を行い、1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン0.13 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.27 (3H, s), 2.40-2.54 (4H, m), 6.36 (1H, s), 6.44-6.49 (1H, m), 8.  
 15 01 (1H, s), 10.48 (1H, br s).

#### 実施例224

N, N, N, N-テトラメチル-2-メチルイソフタルアミド9.6 gと4-シアノ-1-メチルピペリジン5.1 gを用いて実施例82と同様に反応を行い、N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2  
 20 H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物7.4 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.92 (2H, m), 1.95-2.12 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.44-2.56 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.95-3.06 (2H, m), 3.22 (3H, s), 6.27 (1H, s), 7.46 (1H, t, J=8 Hz), 7.  
 25 57 (1H, dd, J=1 Hz, 7 Hz), 8.41 (1H, ddd, J=1 Hz, 2 Hz, 8 Hz), 10.37 (1H, br s). MS (EI): 313 (M+).

#### 実施例225

オクタヒドロインドリジン-7-オン 11.5 g、p-トルエンスルホン  
 メチルイソシアニド 15.0 g をジメトキシエタン 200 mL およびエタノール 5.4 mL に溶解し、氷冷下でカリウム t-ブトキシド 16.6 g を加えた。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して7-シアノオクタヒドロインドリジンをジアステレオ混合物として得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。酢酸エチル：メタノール 5：1 および 4：1 流出分からそれぞれ低極性の異性体 (A) を 2.0 g、高極性の異性体 (B) を 4.1 g 油状物として得た。

10 低極性の異性体 (A)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43–2.24 (13H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 3.02–3.18 (2H, m).

高極性の異性体 (B)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35–1.53 (2H, m), 1.68–2.25 (8H, m), 2.32–2.44 (1H, m),  
 15 3.03–3.14 (3H, m).

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 1.4 g と 7-シアノオクタヒドロインドリジンの低極性の異性体 (A) 0.75 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 3/4 水付加物 0.2 g を得た。  
 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32–2.25 (11H, m), 2.47 (3H, s), 2.49–2.61 (1H, m), 2.97–3.25 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.28 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.14 (1H, br s). MS (EI) : 282 ( $M^+$ ).

## 25 実施例 226

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 1.4 g と 7-シアノオクタヒドロインドリジンの高極性の異性体 (B) 0.75 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-

7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物0.3gを得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-2.25 (11H, m), 2.47 (3H, s), 2.49-2.65 (1H, m), 2.92-3.21 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.4  
 5 9 (1H, d, J=7Hz), 8.00 (1H, d, J=8Hz), 11.14 (1H, brs). MS (EI): 282 (M+).

#### 実施例227

N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-  
 オキソイソキノリン-5-カルボキサミド5.4gを濃塩酸100mLに溶  
 10 解し、加熱還流した。反応終了後溶媒を濃縮して得られた残渣にアセトン  
 を加えて析出した結晶を濾取し、3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-  
 2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80-2.01 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.95-3.11 (2H, m), 3.  
 15 20-3.31 (1H, m), 3.24-3.57 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.52 (1H, t, J=8Hz), 8.28 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8.40 (1H, d, J=8Hz), 10.51 (1H, brs), 11.58 (1H, brs), 13.25 (1H, brs).

#### 実施例228

20 N, N-ジエチル-2, 3-ジメチルベンズアミド4.10gおよび4-(ピ  
 ペリジン-1-イル)ブチロニトリル3.65gを用いて実施例82と同様  
 の方法で反応を行い、5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)ブ  
 ロピル]-2H-イソキノリン-1-オンを196mg (4%)得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.56 (2H, m), 1.80-  
 25 1.90 (6H, m), 2.39-2.43 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.68-2.73 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.26-7.28 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=7.3Hz), 8.23 (1H, d, J=8.4Hz).

## 実施例 229

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 2-ジメチルアミノアセトニトリル 2.02 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オンを 1.

5 20 g (32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (6H, s), 3.36 (2H, m), 6.32 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, m).

## 10 実施例 230

N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および (4-メチルピペラジン-1-イル)アセトニトリル 3.34 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オンを 1.83 g (36%) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 2.51-2.54 (4H, m), 3.44 (2H, m), 6.35 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, m).

## 実施例 231

20 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および N-シアノメチルピペリジン 2.98 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オンを 2.03 g (43%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46-1.64 (6H, m), 2.40-2.43 (4H, m), 3.37 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.24 (1H, m).

## 実施例 232



N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および N-モルホリ  
ノアセトニトリル 3.03 g を用いて実施例 82 と同様の方法で反応を行い、  
3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オンを  
1.38 g (29%) を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49-2.53 (4H, m), 3.43-  
3.47 (2H, m), 3.72-3.76 (4H, m), 6.35 (1H,  
s), 7.43-7.49 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.  
36 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, m).

#### 実施例 233

- 10 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および (ホモピペリ  
ジン-1-イル) アセトニトリル 3.32 g を用いて実施例 82 と同様の方  
法で反応を行い、3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソ  
キノリン-1-オンを 2.54 g (50%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62-1.65 (8H, m), 2.63-  
15 2.65 (4H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 7.24 (1H,  
s), 7.41-7.47 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.  
38 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, m).

#### 実施例 234

- N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド 3.82 g および 4- (ホモピ  
20 ペリジン-1-イル) ブチロニトリル 3.99 g を用いて実施例 82 と同様の  
の方法で反応を行い、3-[3- (ホモピペリジン-1-イル) プロピル]  
-2H-イソキノリン-1-オンを 2.12 g (38%) 得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56-1.84 (11H, m), 2.54  
-2.58 (2H, m), 2.65-2.76 (5H, m), 6.23 (1H,  
25 s), 7.36-7.44 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 8.  
35 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.84 (1H, m).

#### 実施例 235

3- (ピペリジン-4-イル) -5-メチル-2H-イソキノリン-1-オ

ン0.73 g およびスルファミド0.32 g を1, 3-ジメチルイミダゾリ  
ン-2-オン1.4 mL に溶解し、130℃で6時間加熱攪拌した。反応終  
了後反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム：メタノール10：1 流出分を濃縮して析出した結晶を酢酸エチルで洗  
5 淨し、3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2  
H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物0.57 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.68-1.84 (2H, m), 1.94-2.0  
5 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.51-2.60 (3H, m), 3.  
56-3.65 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.70 (2H, s),  
10 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=7 Hz), 8.  
00 (1H, d, J=8 Hz), 11.17 (1H, br s).

## 実施例236

3-クロロ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1.0 g と1-メ  
チルピペラジン-2-オン2.0 g を用いて実施例1と同様に反応を行い、  
15 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H  
-イソキノリン-1-オン1/10水付加物0.7 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (D  
MSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.41 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.37-  
3.52 (4H, m), 3.81 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.1  
2 (1H, t, J=8 Hz), 7.40 (1H, d, J=6 Hz), 7.90  
20 (1H, d, J=8 Hz), 11.21 (1H, br s). MS (EI): 27  
1 (M+).

## 実施例237

3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オ  
ン6.3 g、シュウ酸2水和物6.6 g および亜硝酸ナトリウム3.6 g を  
25 ジメチルホルムアミドに懸濁させ、室温で2時間攪拌した。反応終了後反応  
液に炭酸カリウム水溶液を加えてクロロホルムおよびメタノールの混合溶媒  
で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して3-(1-ニトロソ  
ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン7.

0 gを淡黄色結晶として得た。3-(1-ニトロソピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン7.0 gを酢酸70 mLに溶解し、氷冷下で亜鉛末6.7 gを加えた。反応液を100℃で3時間加熱攪拌し、冷却した。反応液をセライト濾過後濾液を濃縮して得られた残渣に1  
 5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルム-メタノール混合溶媒で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール2:1流出分を濃縮して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、  
 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン4.6 gを得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.67-1.90 (4H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.34-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.44 (2H, br s), 6.34 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=7 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz). 11.23 (1H, br s). MS (EI): 257 (M+).

#### 実施例238

3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0.77 gをピリジン10 mLに溶解し、氷冷下で塩化メタン  
 スルホニル0.28 mLを滴下した。反応終了後反応液に水を加えてクロロ  
 20 ホルム-メタノール混合溶媒で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。クロロホルム:メタノール30:1流出分を濃縮して得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、3-(1-(メタン  
 スルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0.55 gを得た。<sup>1</sup>H-  
 25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.79-1.91 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.51-2.54 (1H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.15-3.23 (2H, m), 6.37 (1H, s), 7.29 (1H, t, J=8 Hz), 7.49 (1H, d, J=7 Hz),

8. 00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8. 21 (1H, s), 11. 11 (1H, br s). MS (EI): 335 (M+).

#### 実施例239

3-(1-アミノペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0. 77gと塩化トリフルオロアセチル0. 51mLを用いて実施例238と同様に反応を行い、3-(1-トリフルオロアセトアミノペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン0. 67gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 79-2. 00 (4H, m), 2. 48 (3H, s), 2. 51-2. 58 (1H, m), 2. 71-2. 83 (2H, m), 3. 02-3. 12 (2H, m), 6. 39 (1H, s), 7. 29 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7. 49 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8. 00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10. 44 (1H, s), 11. 14 (1H, br s). MS (EI): 353 (M+).

#### 実施例240

15 N, N-ジエチル-2-メチルベンズアミド3. 82gおよび3-(ホモペリジン-1-イル) プロピオニトリル3. 65gを用いて実施例82と同様の方法で反応を行い、3-[2-(ホモペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノリン-1-オンを353mg (7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1. 60-1. 61 (7H, m), 2. 61-2. 65 (2H, m), 2. 74-2. 86 (7H, m), 6. 18 (1H, s), 7. 36-7. 40 (2H, m), 7. 46-7. 58 (1H, m), 8. 35 (1H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 11. 78 (1H, m).

#### 実施例241

25 2-ヒドロキシイミノ-4-メチル-1-インダノン16. 3gおよび塩化p-トルエンスルホン19. 6gを水酸化ナトリウム水溶液 (8. 7g/127mL) に懸濁させ、50℃で3時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加えて液性を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣にエチルエーテルを加えて析出し

た結晶を濾取し、2-シアノメチルー3-メチル安息香酸11.8gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.37 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 13.28 (1H, brs).

- 5 2-シアノメチルー3-メチル安息香酸15.3gを塩化メチレン150mLに懸濁させ、ジメチルホルムアミド0.1mLを加えて氷冷下で塩化オキザリル9.2mLを滴下した。反応液を2時間室温で攪拌し、溶媒を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン100mLに溶解し、氷冷下で28%アンモニア水に滴下した。反応液を30分間加熱還流して冷却後溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-アミノ-5-メチルー2H-イソキノリン-1-オン9.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 5.46 (1H, s), 5.60 (2H, s), 6.88 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.63 (1H, brs).

- 15 3-アミノ-5-メチルー2H-イソキノリン-1-オン0.87g、N,N-ジメチルアミノグリシン塩酸塩0.91gをピリジン2.0mLおよび塩化メチレン20mLに懸濁させ、氷冷下で2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド1.1gを加えた。反応終了後、反応液をクロロホルム-メタノール混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:メタノール=30:1流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、N-(5-メチルー2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド0.5gを得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.31 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.12 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.22 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.11 (1H, brs), 11.40 (1H, brs). MS

(E I) : 259 (M+).

#### 実施例 243

3-アミノ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.87 g と 3-(ジメチルアミノ) プロピオン酸塩酸塩 1.0 g を用いて実施例 241 と同様に反応を行い N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ) プロパンアミド 0.4 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.435 (6H, s), 2.443 (3H, s), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 5.79 (1H, s), 7.22 (1H, t, J=8Hz), 7.38-7.41 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 11.62 (1H, br s), 12.62 (1H, br s). MS (E I) : 273 (M+).

#### 実施例 244

3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 1.0 g を実施例 82 と同様に還元的メチル化を行い 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.3 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.61-1.87 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.29 (6H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.93-3.02 (2H, m), 6.34 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.49 (1H, d, J=7Hz), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 11.23 (1H, br s). MS (E I) : 285 (M+).

#### 実施例 245

3-アミノ-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン 0.87 g と 4-(ジメチルアミノ) ブタン酸塩酸塩 1.1 g を用いて実施例 241 と同様に反応を行い N-(5-メチル-2H-1-オキシイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブタンアミド 0.5 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83-1.92 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.43 (6H, s), 2.54-2.63 (4H, m), 5.76 (1H, s), 7.

2.0 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, br s), 12.79 (1H, br s). MS (EI): 287 (M+).

#### 実施例 246

- 5 3-アミノ-2H-イソキノリン-1-オン 0.8 g と 4-(ジメチルアミノ)ブタン酸塩酸塩 1.1 g を用いて実施例 241 と同様に反応を行い N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド 0.6 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82-1.90 (2H, m), 2.41 (6H, s), 2.53-2.66 (4H, m),  
10 5.68 (1H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.54 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 11.86 (1H, br s), 12.68 (1H, br s). MS (EI): 273 (M+).

#### 実施例 247

- N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルエチレンジアミン 14.2 g と重曹 6.3 g をメタノール 200 mL に溶解し、氷冷下で 2-メトキシカルボニルフェニルアセトイミド酸メチル塩酸塩 16 g を加えた。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:メタノール 40:1 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-(2-(N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)エチルアミノ)-2H-イソキノリン-1-オン 6.6 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  
1.48 (9H, s), 2.45 (3H, s), 2.77-2.86 (2H, m), 3.15-3.23 (2H, m), 3.27 (2H, s), 5.20-5.28 (1H, m), 5.46 (1H, s), 7.11 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
25 7.28 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=1\text{ Hz}$ ,  $8\text{ Hz}$ ).

3-(2-(N-(*t*-ブトキシカルボニルメチル)-N-メチルアミノ)

エチルアミノ) - 2H-イソキノリン-1-オン 2.0 g をメタノール 20 mL に溶解し、炭酸カリウム 1.0 g を加えて 4 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を濃縮した。残渣  
 5 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール 20 : 1 流出分を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン 0.38 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=5 Hz), 3.11 (2H, s), 3.65 (2H, t, J=5 Hz),  
 10 6.51 (1H, s), 7.45-7.51 (1H, m), 7.61-7.73 (2H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 11.51 (1H, br s).

#### 実施例 248

N, N-ジメチル-2, 3-ジメチルベンズアミド 2.0 g と 1-(t-ブチルオキシカルボニル) - 3-シアノピロリジン 1.0 g を用いて実施例 8  
 15 2 と同様に反応を行い、5-メチル-3-[1-(t-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g を得た。5-メチル-3-[1-(t-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イル] - 2H-イソキノリン-1-オン 0.2 g をクロロホルム 2 mL  
 20 に溶解し、4 mol/L 塩酸-ジオキササン 1 mL を加えて攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、5-メチル-3-(ピロリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.2 g を得た。  
 5-メチル-3-(ピロリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.2 g を実施例 8 2 と同様に反応を行い、5-メチル-3-(1-  
 25 -メチルピロリジン-3-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン 0.1 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.82-1.95 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.99-3.02 (1H, m), 3.13-3.

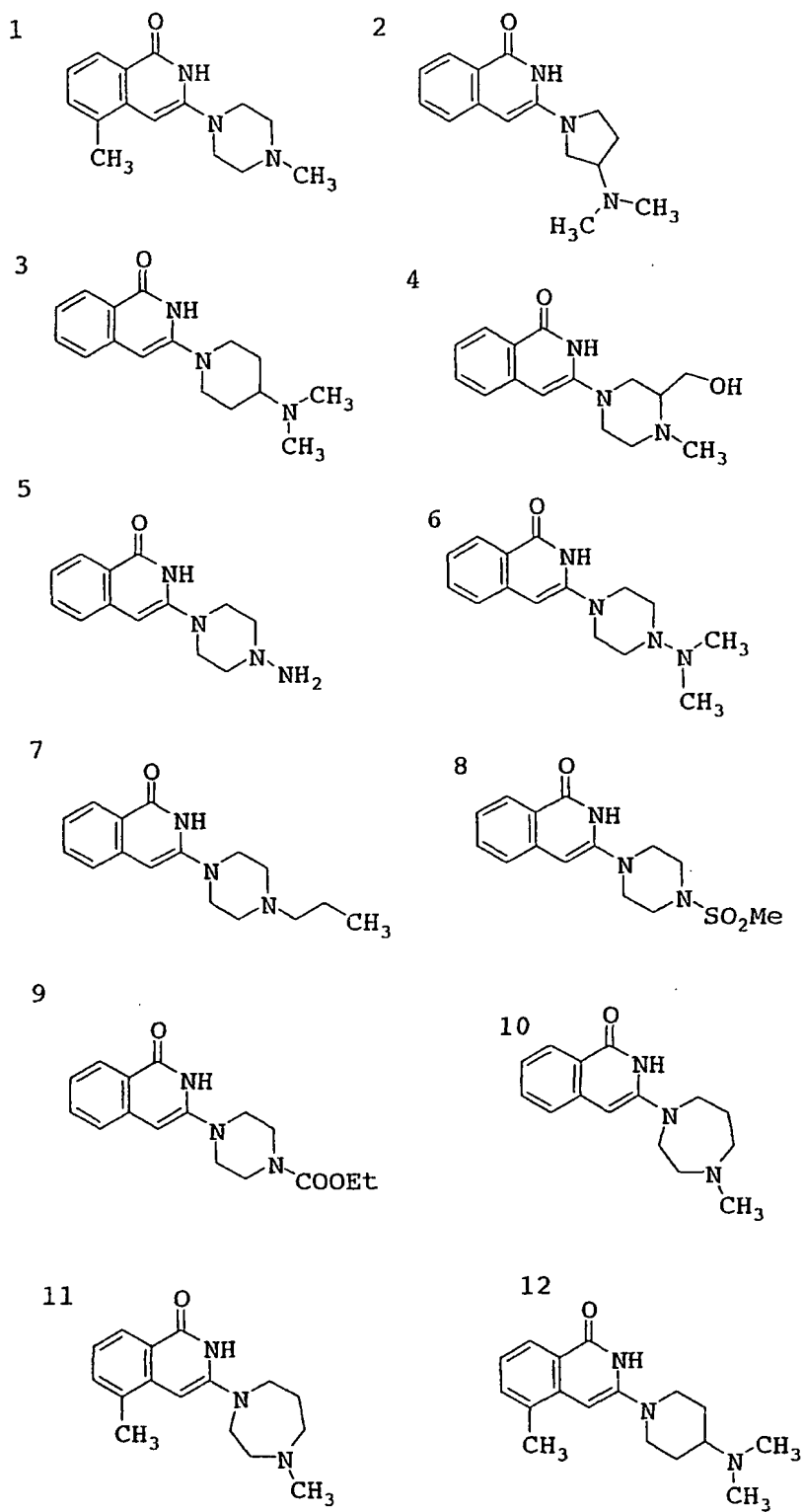


2.5 (2H, m), 6.32 (1H, s), 7.29 (1H, t,  $J=7.8$  Hz); 7.44 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.4 (1H, brs)

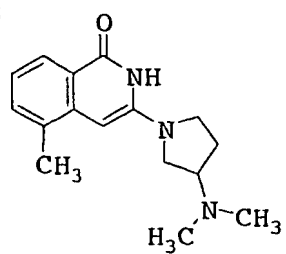
#### 実施例 249

- 5 N, N-ジメチル-2-メチルベンズアミド 2.1 g と 1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-3-シアノピロリジン 1.0 g を用いて実施例 82 と同様に反応を行い、3-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]-2H-イソキノリン-1-オン 0.25 g を得た。3-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピロリジン-3-イル]-2H-イソキノ
- 10 リン-1-オン 0.2 g をクロロホルム 2 ml に溶解し、4 mol/L 塩酸-ジオキササン 1 ml を加えて攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮して析出した結晶を濾取し、3-(ピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.23 g を得た。3-(ピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩 0.2 g を実施例 82 と同様に反応を行い、3-
- 15 -(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 0.11 g を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-1.95 (1H, m), 2.05-2.22 (1H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.98-3.02 (1H, m), 3.13-3.19 (2H, m), 6.21 (1H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 8.36 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.4 (1H, brs)
- 20 MS (ESI) 229 ( $\text{M}^++1$ )

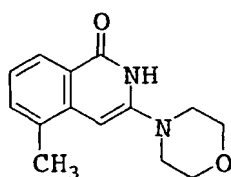
以下に、各実施例化合物の構造式を示す。



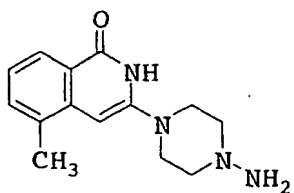
13



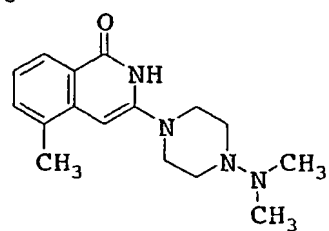
14



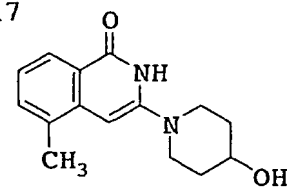
15



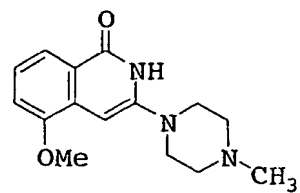
16



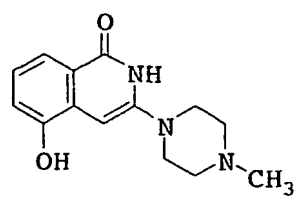
17



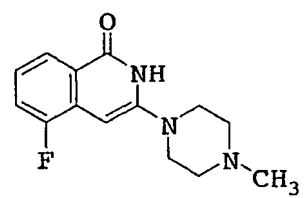
18



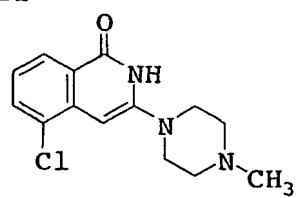
19



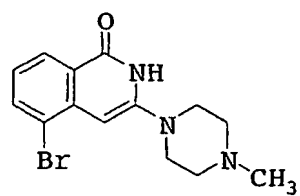
20



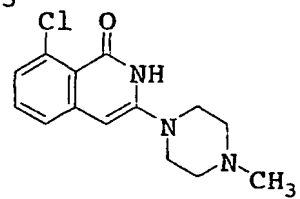
21



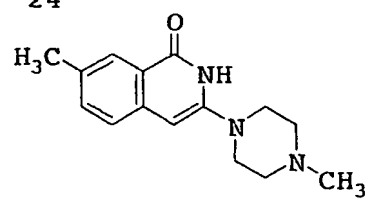
22

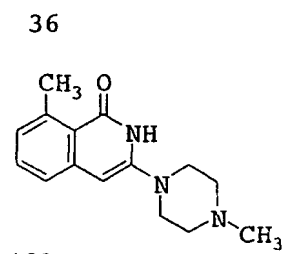
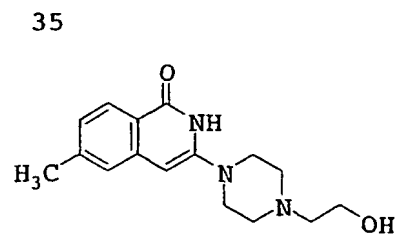
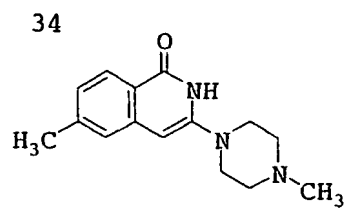
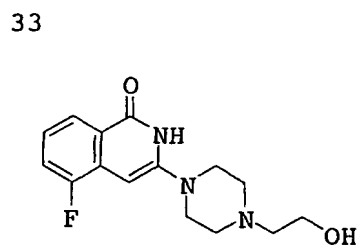
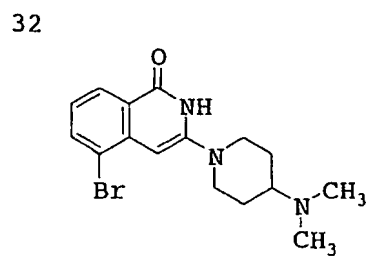
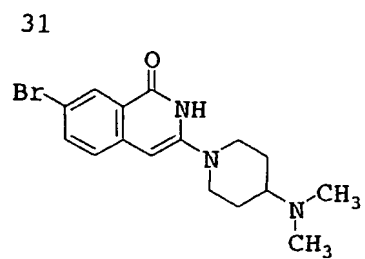
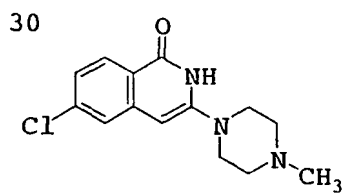
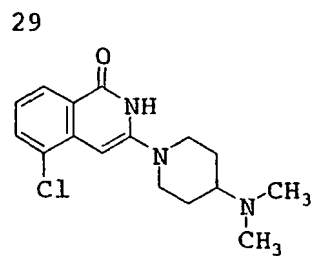
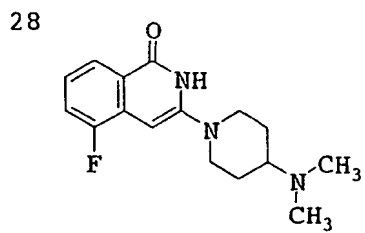
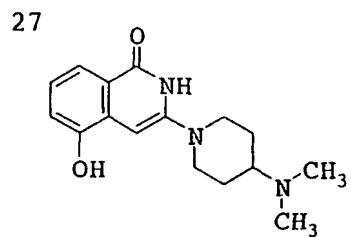
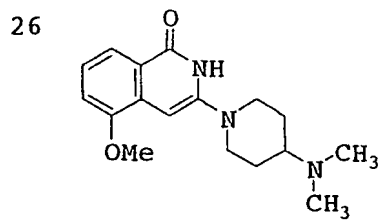
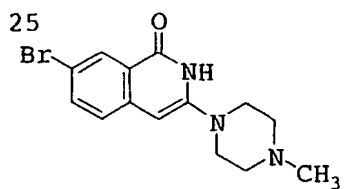


23

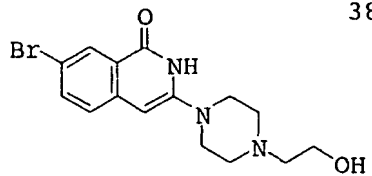


24

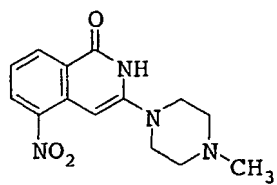




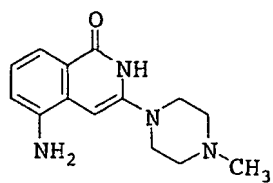
37



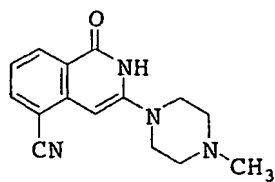
38



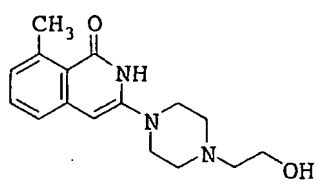
39



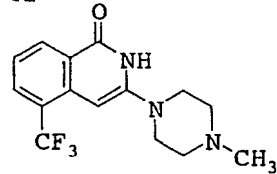
40



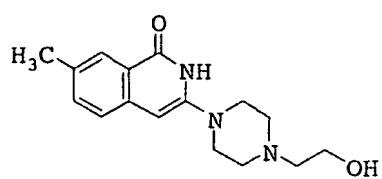
41



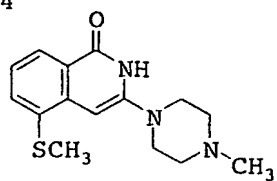
42



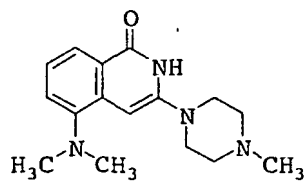
43



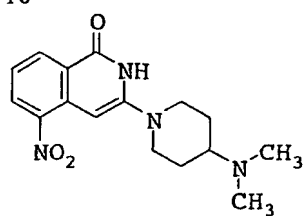
44



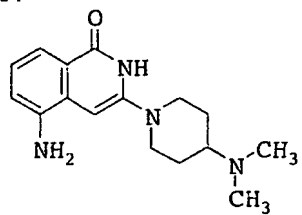
45



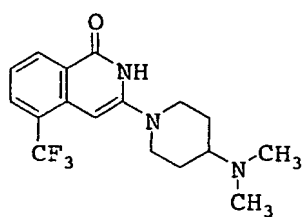
46



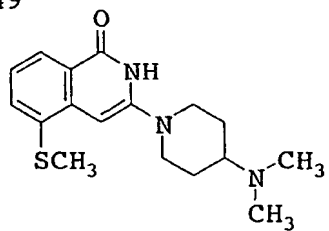
47



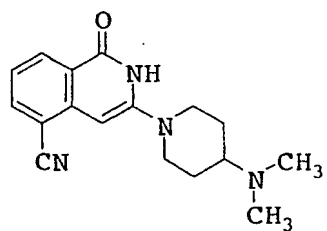
48



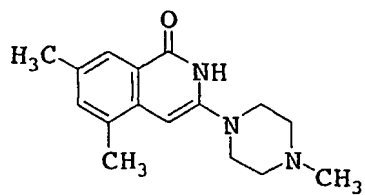
49



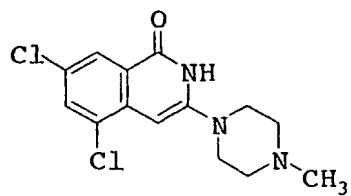
50



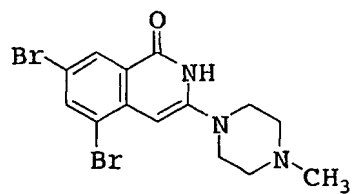
51



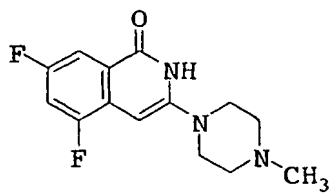
52



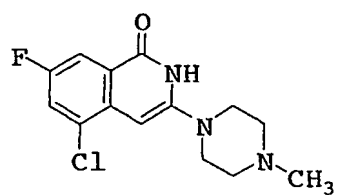
53



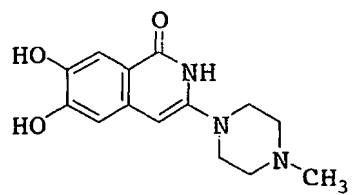
54



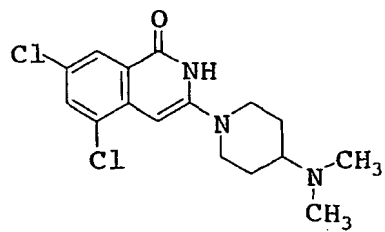
55



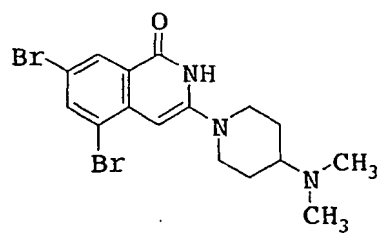
56



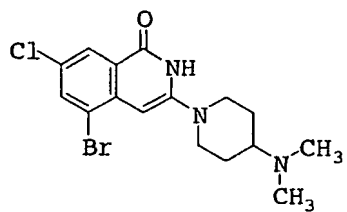
57



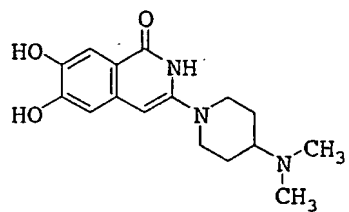
58



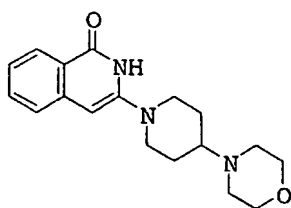
59



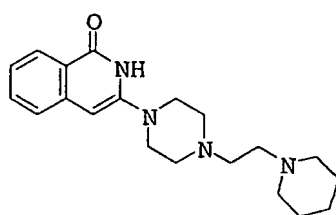
60



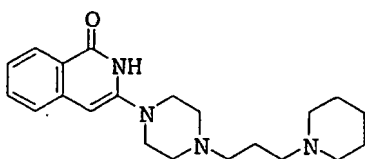
61



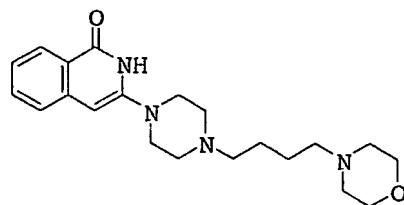
62



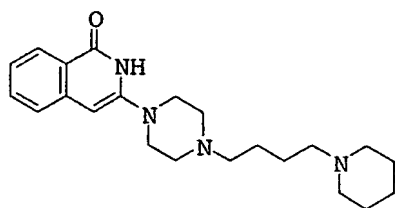
63



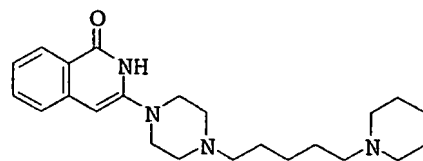
64



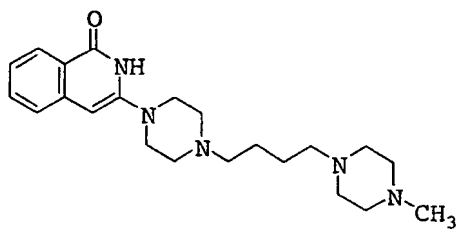
65



66



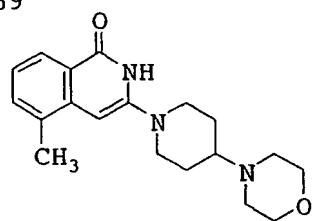
67



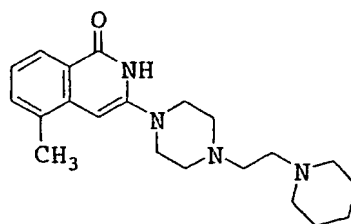
68

欠番

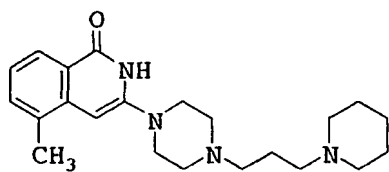
69



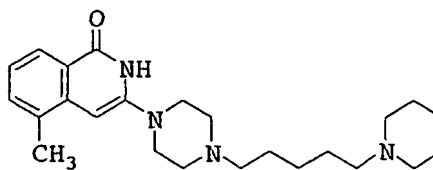
70



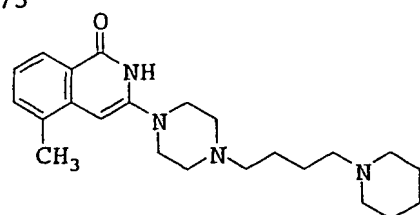
71



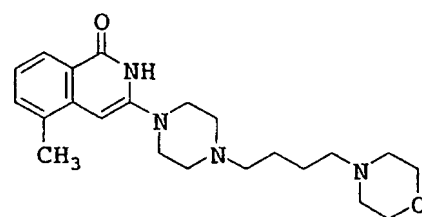
72



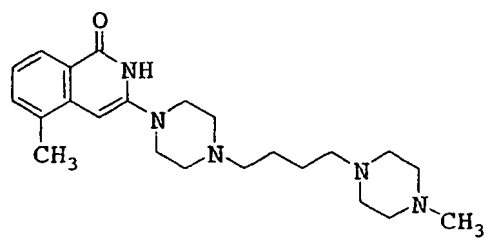
73



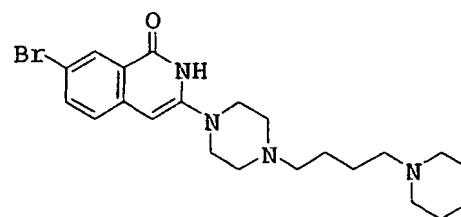
74



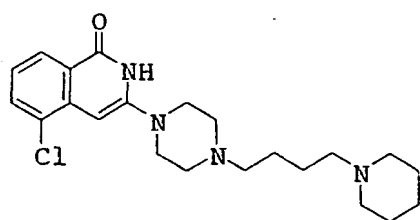
75



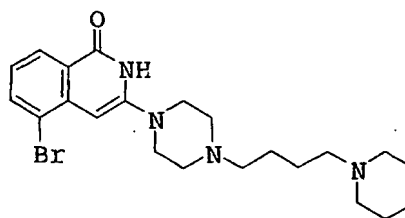
76



77



78

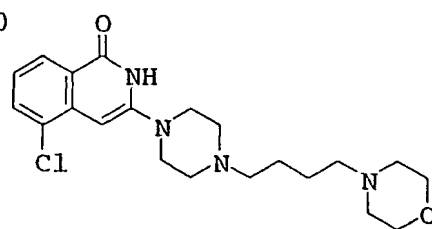




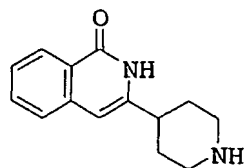
79

欠番

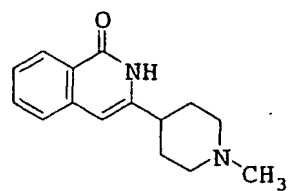
80



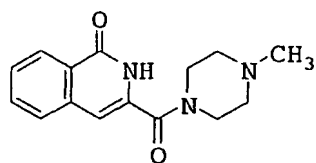
81



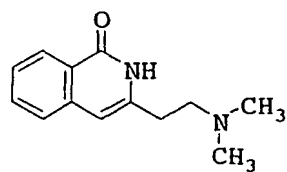
82



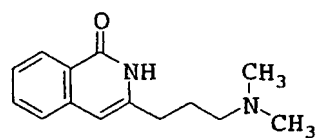
83



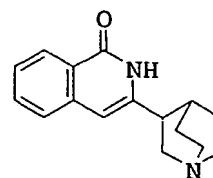
84



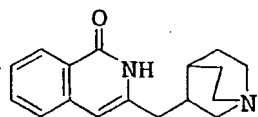
85



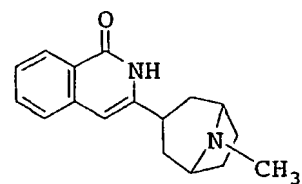
86



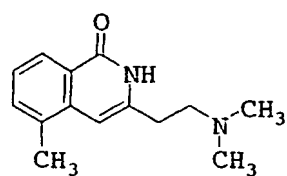
87



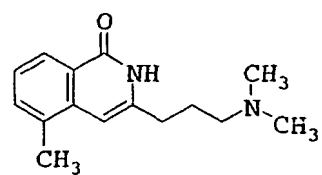
88



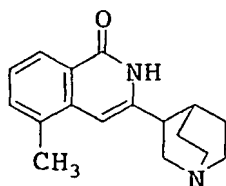
89



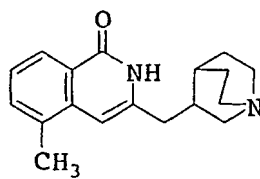
90



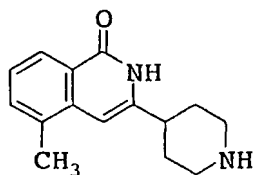
91



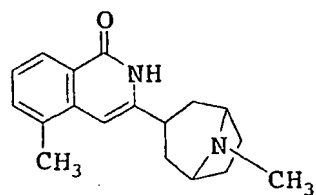
92



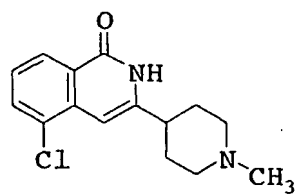
93



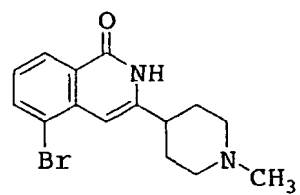
94



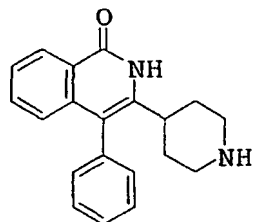
95



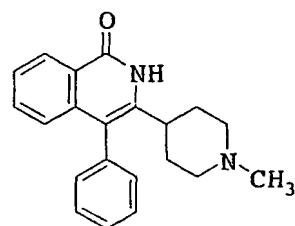
96



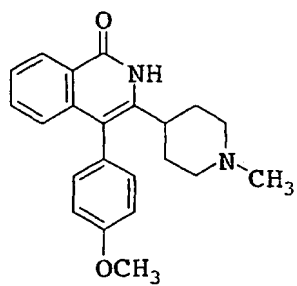
97



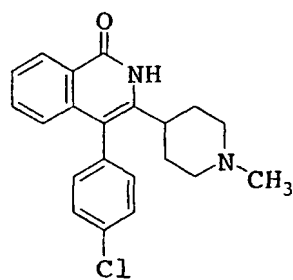
98



99

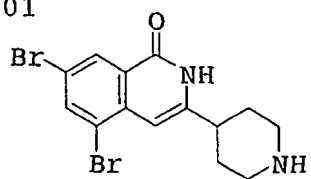


100

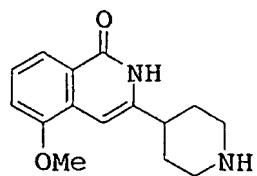


199

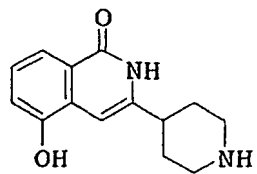
101



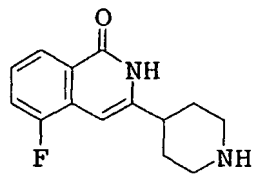
102



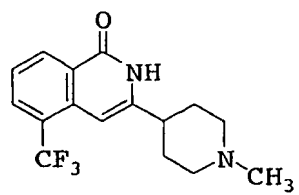
103



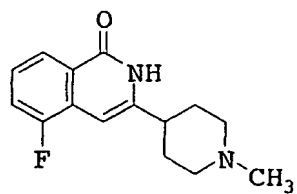
104



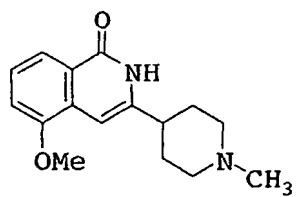
105



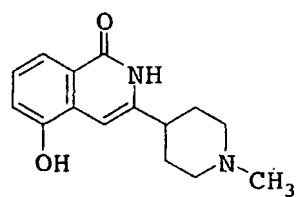
106



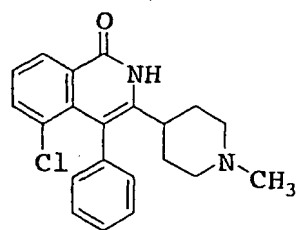
107



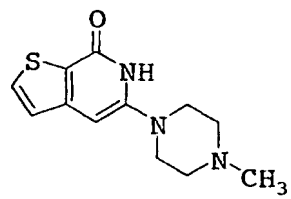
108



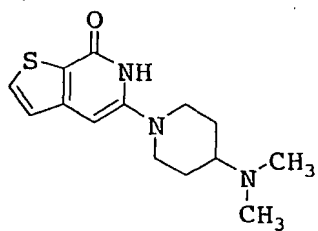
109



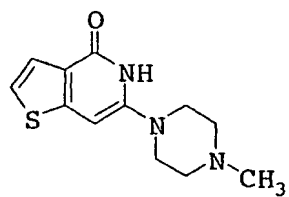
110



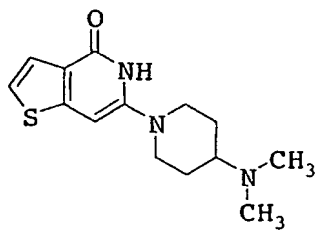
111



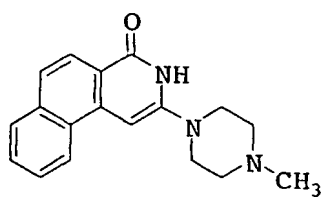
112



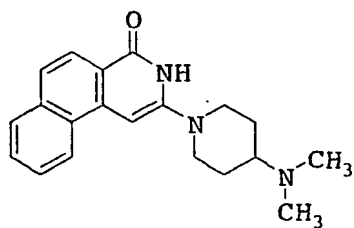
113



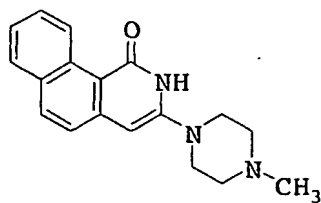
114



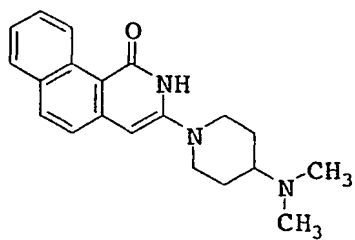
115



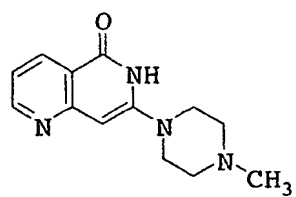
116



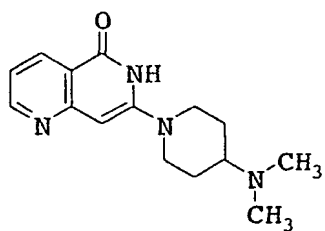
117



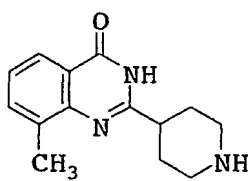
118



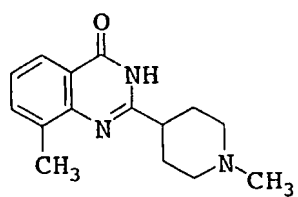
119



120



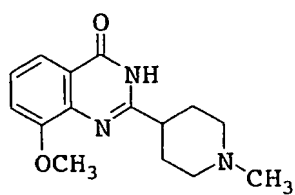
121



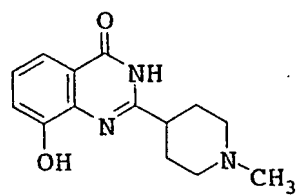
122

欠番

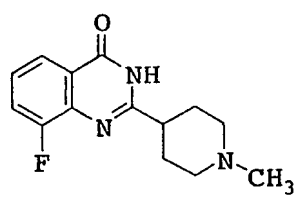
123



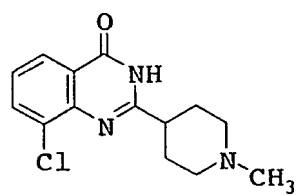
124



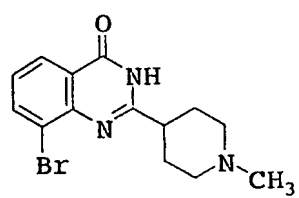
125



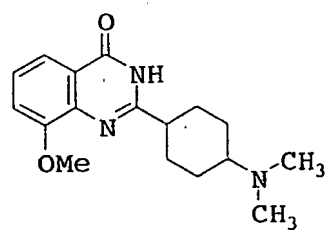
126



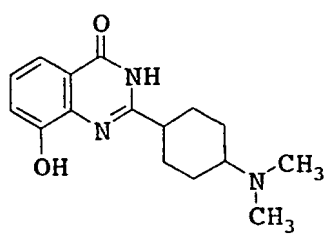
127



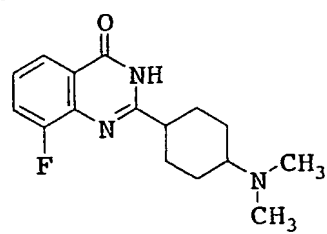
128

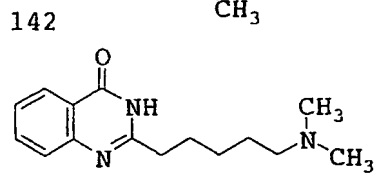
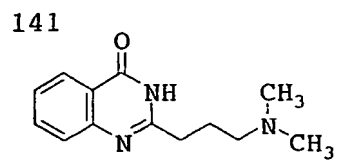
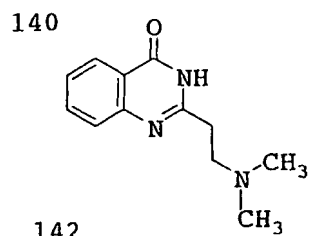
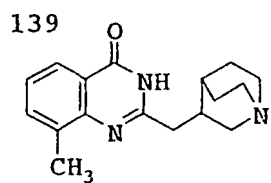
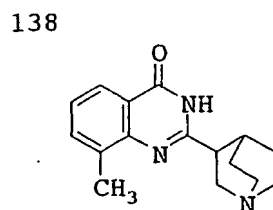
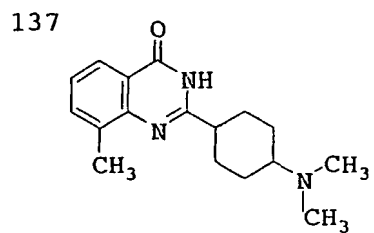
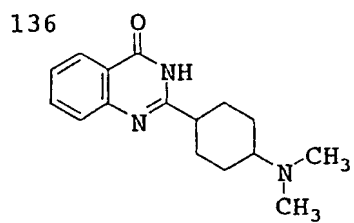
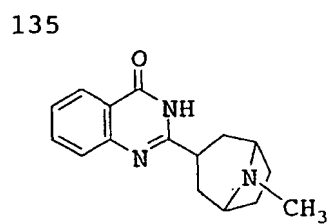
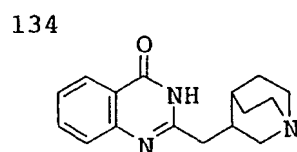
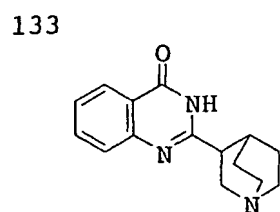
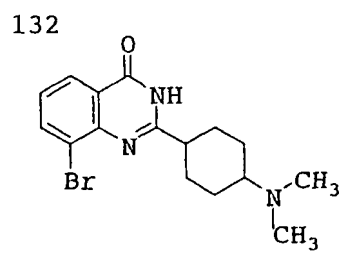
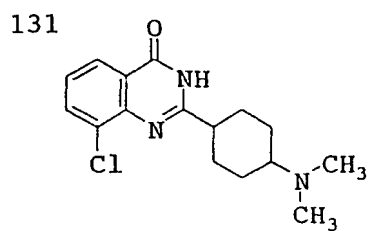


129

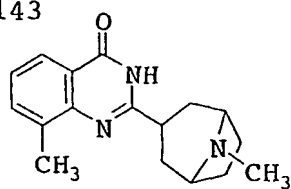


130

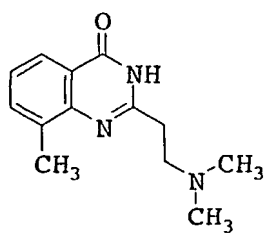




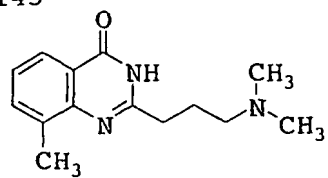
143



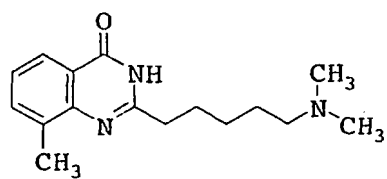
144



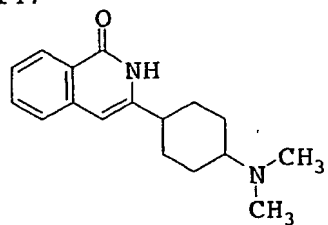
145



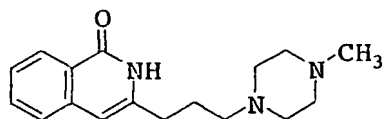
146



147



148

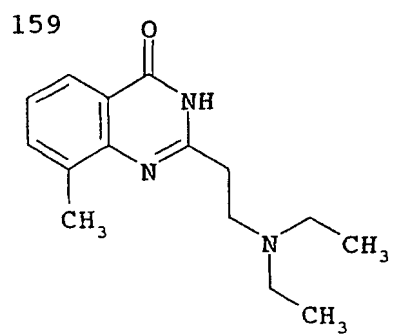
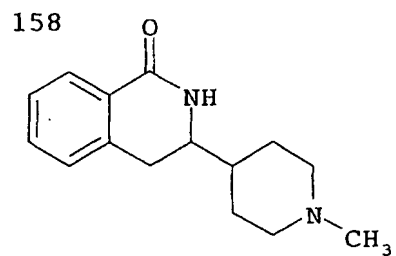
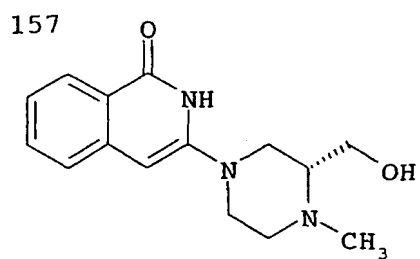
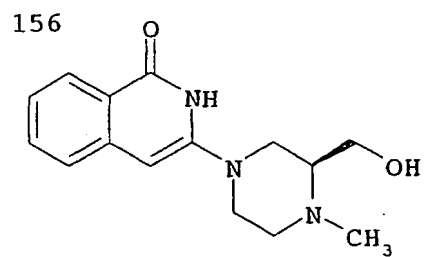
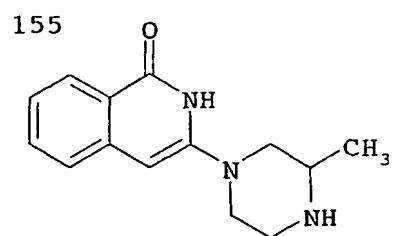
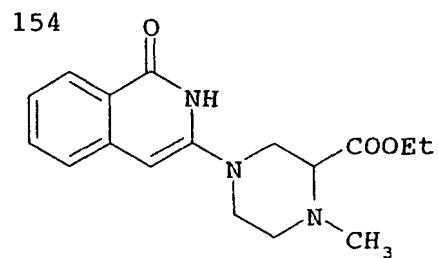
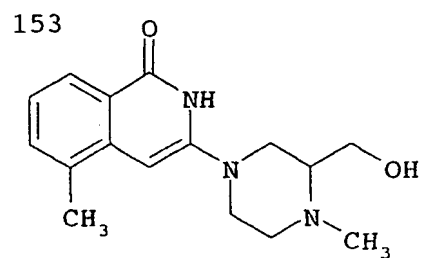
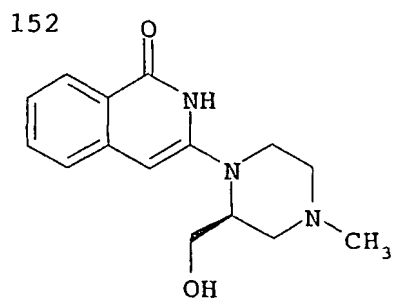
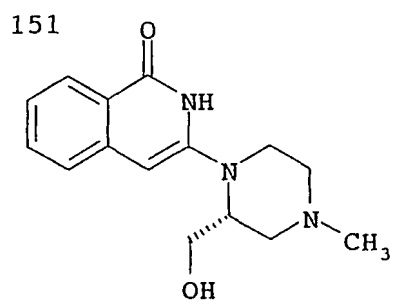


149

欠番

150

欠番



160

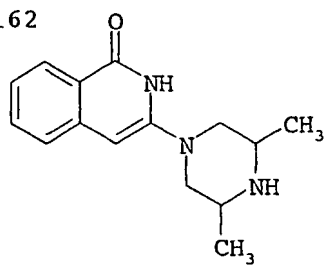
欠番



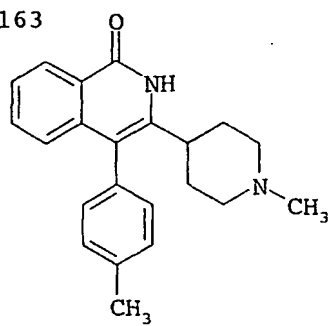
161

欠番

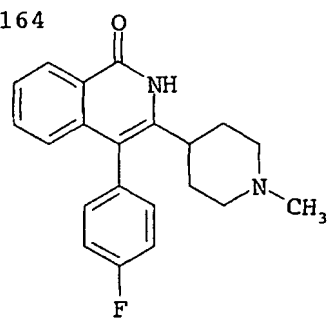
162



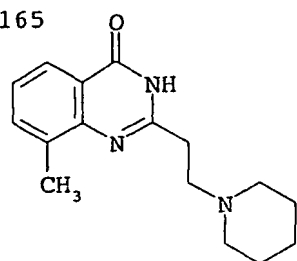
163



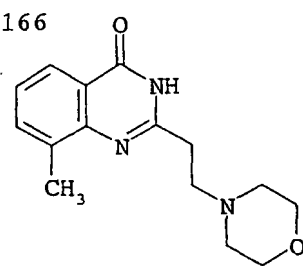
164



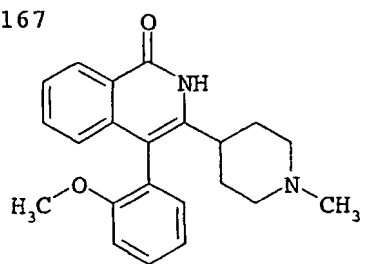
165



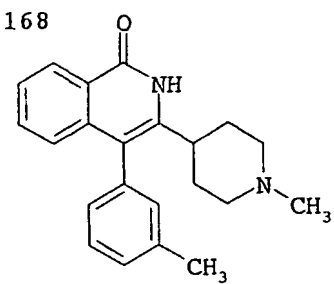
166



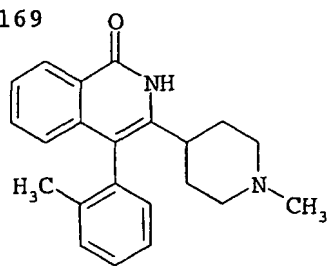
167



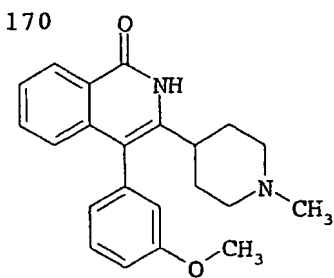
168



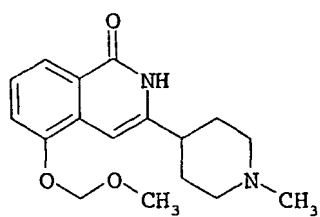
169



170



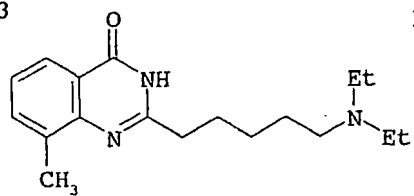
171



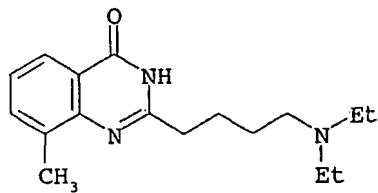
172

欠番

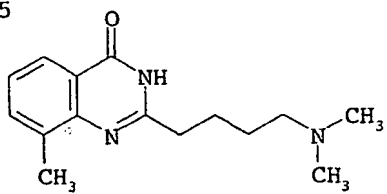
173



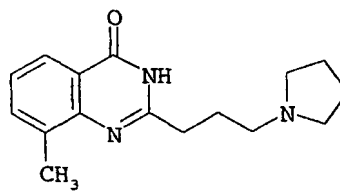
174



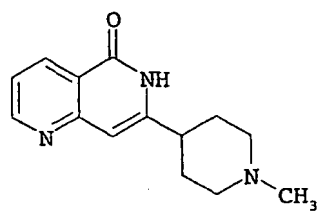
175



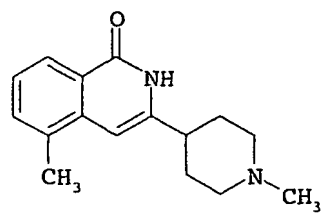
176



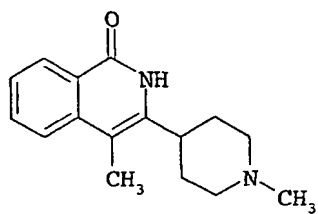
177



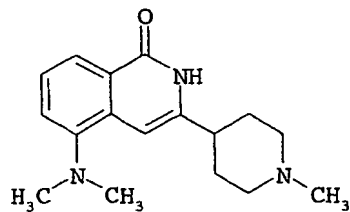
178



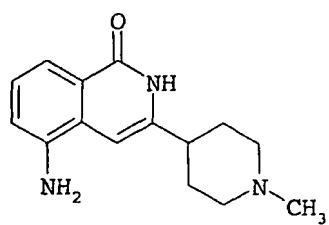
179



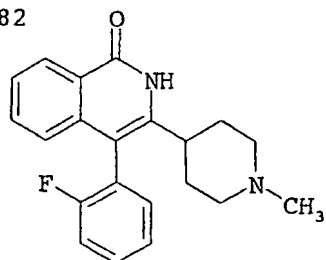
180



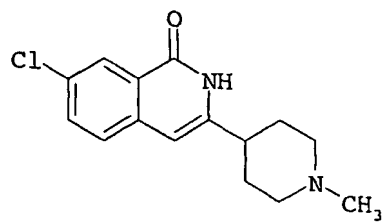
181



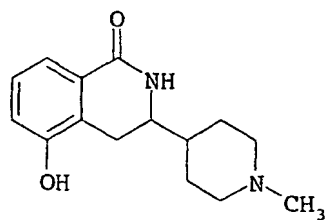
182



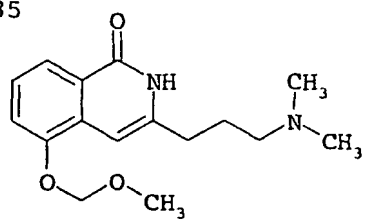
183



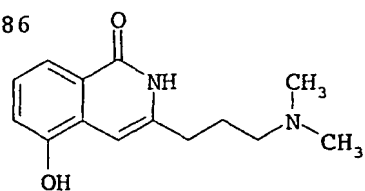
184



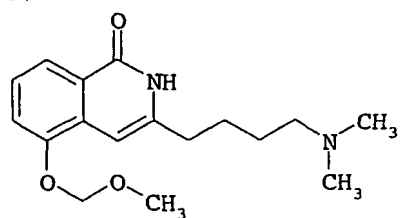
185



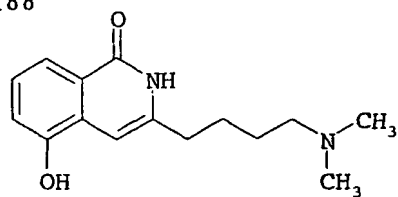
186



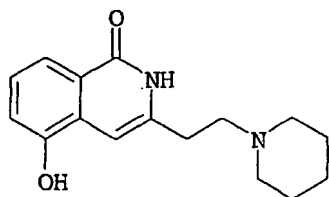
187



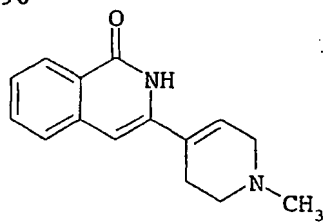
188



189

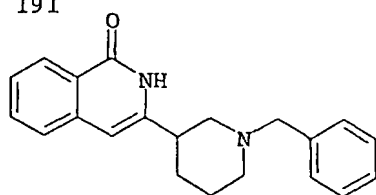


190

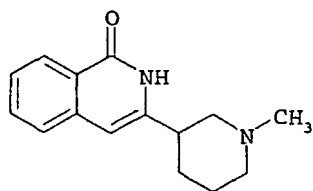


208

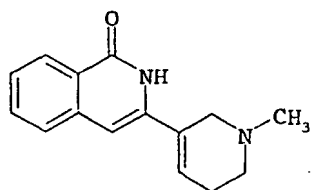
191



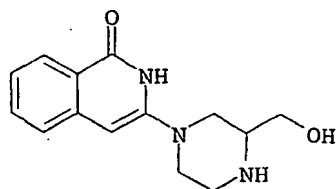
192



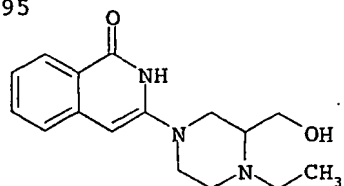
193



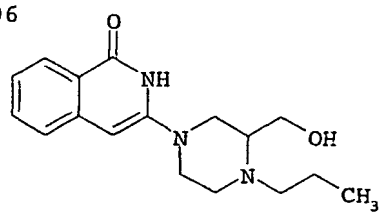
194



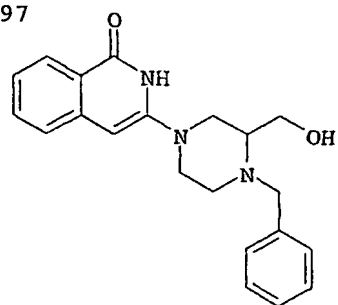
195



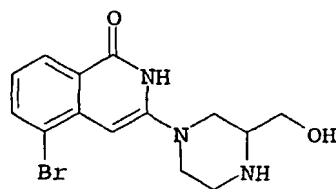
196



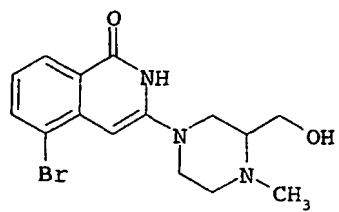
197



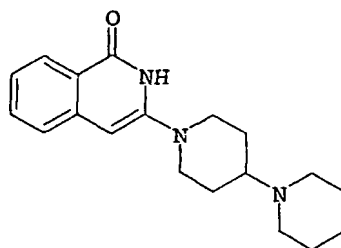
198



199

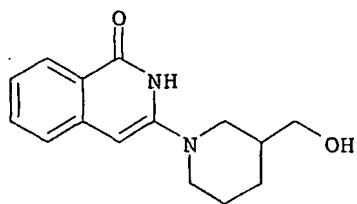


200

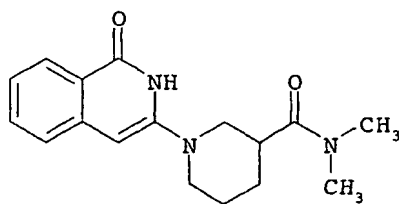


209

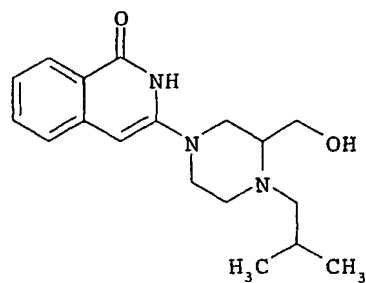
201



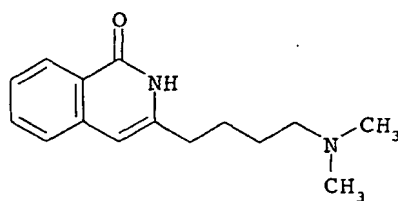
202



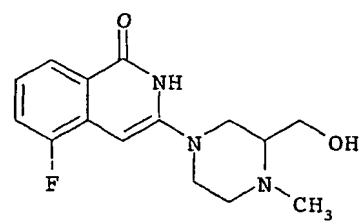
203



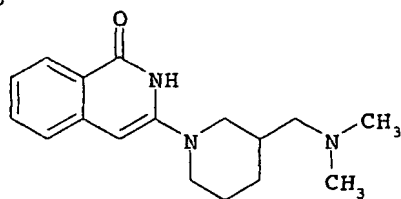
204



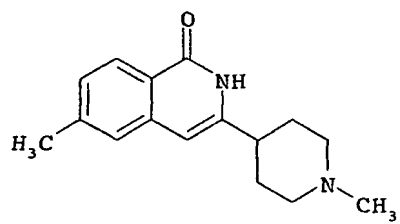
205



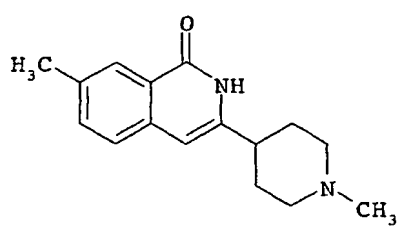
206



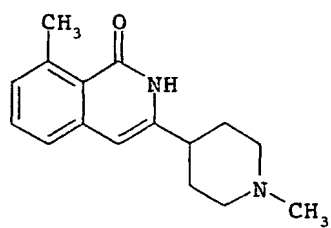
207



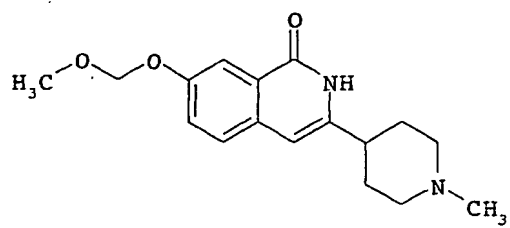
208



209

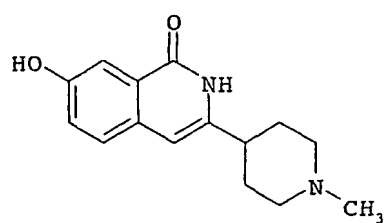


210

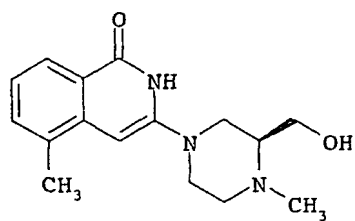


210

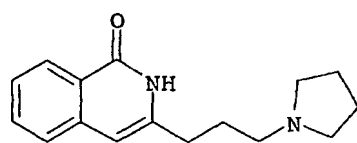
211



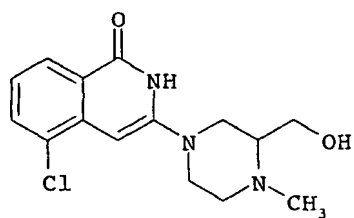
212



213



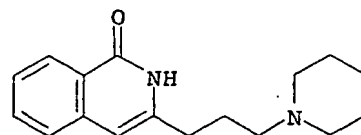
214



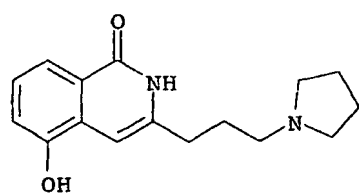
215

欠番

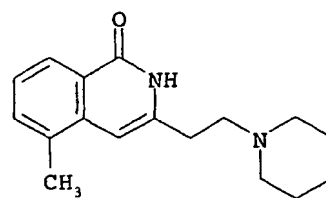
216



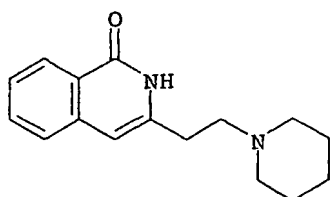
217



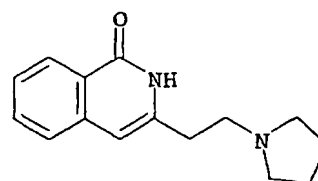
218



219

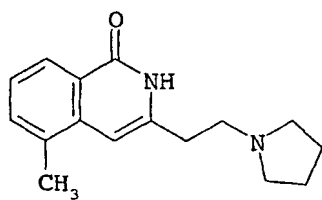


220

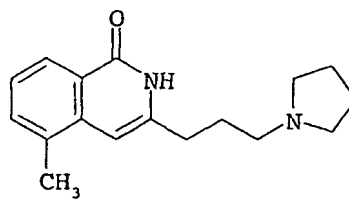


211

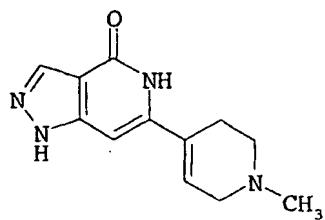
221



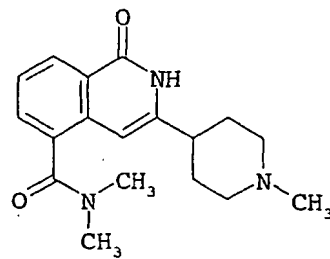
222



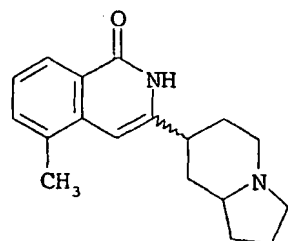
223



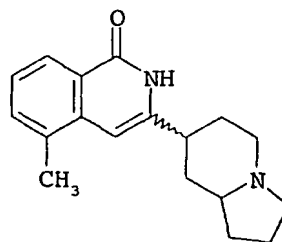
224



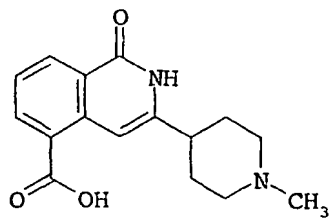
225



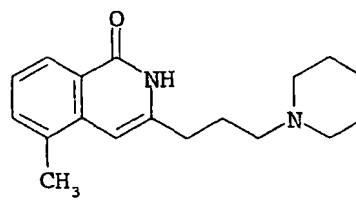
226



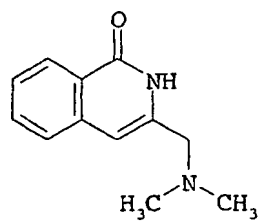
227



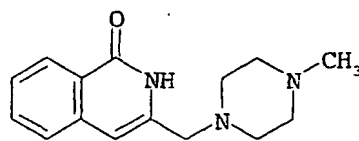
228



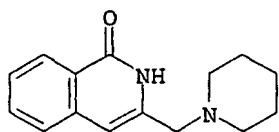
229



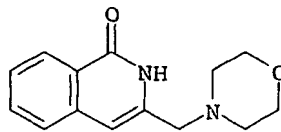
230



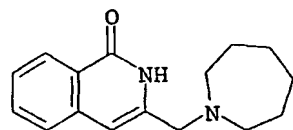
231



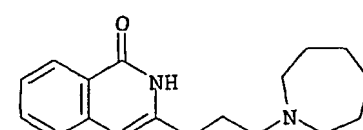
232



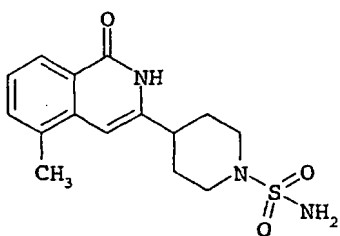
233



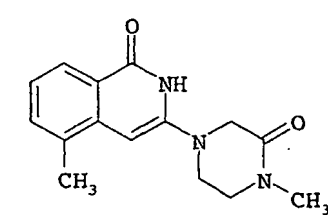
234



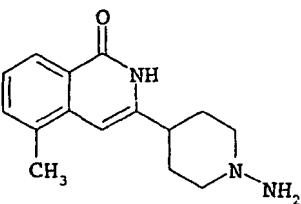
235



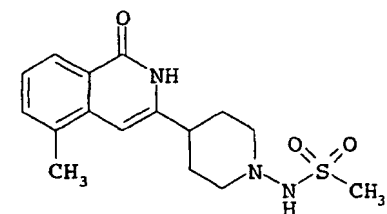
236



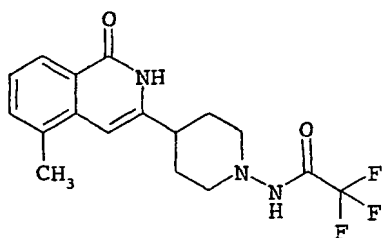
237



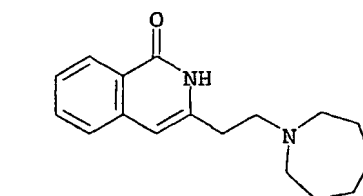
238



239

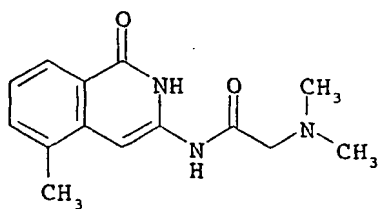


240





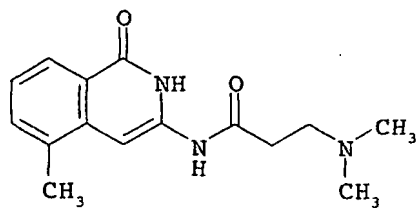
241



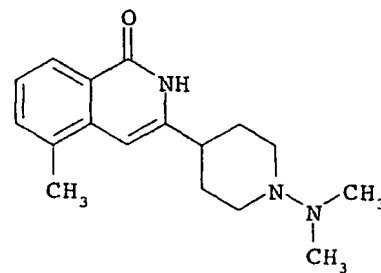
242

欠番

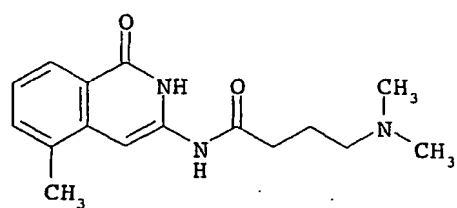
243



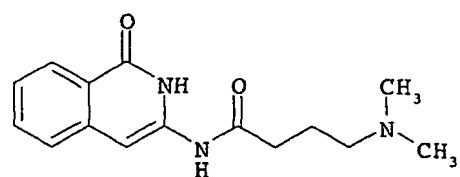
244



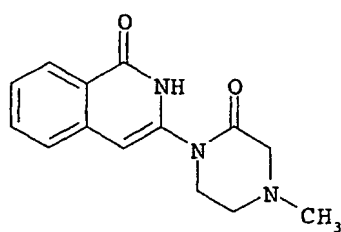
245



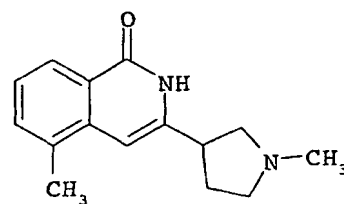
246



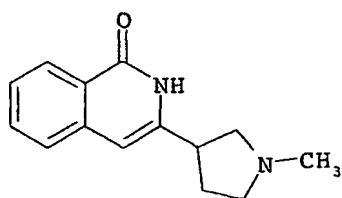
247



248



249



## 製剤処方例 1

実施例 1 の化合物 0.5 部、乳糖 2.5 部、結晶セルロース 3.5 部およびコーンスターチ 3 部とをよく混和したのち、コーンスターチ 2 部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を 16 メッシュで篩過し、オーブン中 50℃  
5 で乾燥後、24 メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ 8 部、結晶セルロース 1.1 部およびタルク 9 部とをよく混合したのち、圧搾打錠して 1 錠当たり有効成分 0.5 mg 含有の錠剤を得る。

一般式 (I) の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

## 10 実験例 1 : PARP 酵素活性阻害作用

酵素源として組換え体のヒト PARP (4667-02X, Trevigen) を使用した。ポリ ADP リボシル化反応は、酵素反応緩衝液 (10 mM Tris/HCl (pH 8.0), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 28 mM KCl, 28 mM NaCl) に <sup>3</sup>H-NAD (1.85 kBq, NAD [アデニン-2, 8-<sup>3</sup>H], 第一化学) および activated DNA (0.02 mg/mL, 4667-03X, Trevigen) を加え、酵素源を添加することで開始させた。25℃で 15 分間インキュベーションした後、20%トリクロロ酢酸により反応を停止させ、生じた酸不溶性分画を GF/B フィルターに吸着させた。フィルターを 5%トリクロロ酢酸で数回洗浄した  
20 後、液体シンチレーション・カウンターでフィルター上の放射線量を測定した。PARP 活性は、酵素源非添加サンプルの放射線量をブランク値として差し引くことで測定し、各試験化合物の 50%酵素阻害値 (IC<sub>50</sub> 値) は化合物非添加サンプルの放射線量を 100%として算出した。3 回測定して得た平均値を表 1 に示す。

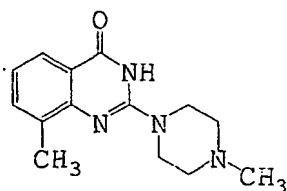
表 1

試験化合物		PARP 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)	試験化合物		PARP 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)
実施例	1	42 <sup>*a</sup> , 38 <sup>*b</sup>	実施例	176	44
	3	70		178	23
	4	42		181	22
	12	34 <sup>*a</sup> , 37 <sup>*b</sup>		183	44
	18	56		184	26
	19	25		186	14
	20	75		188	57
	21	82		189	17
	22	96		190	39
	28	63		205	54
	29	65		212	23
	82	34		213	57
	85	47		214	45
	86	61		217	28
	90	26		218	26
	93	44		219	63
	98	87		220	77
	106	40		221	42
	107	45		222	36
	108	12		225	26
	121	37		226	31
	138	58		228	72
	145	39		248	68
	153	36	Pfizer*1		240
	156	35	Y-3011*2		50
	161	39	Y-3010*2		5100
	165	52	Y-3079*2		79
	172	49	対照薬 (DPQ) *3		1000

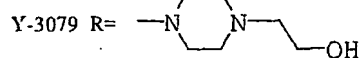
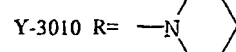
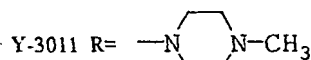
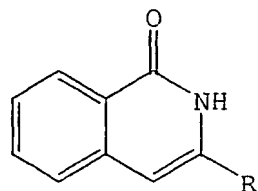
\* a : 2回測定した時の平均値

\* b : 3回測定した時の平均値

- 5 \* 1 : P f i z e r は米国特許第 1 1 7 4 2 7 2 号公報または同 1 0 6 2 3  
5 7 号公報に記載の方法に準じて製造した下記化合物を示す。



\*2: Y-3011、Y-3010およびY-3079は、特公昭46-12454号公報に記載の方法に準じて製造した下記化合物を示す。



- 5 \*3: DPQ=3, 4-ジヒドロ-5-[4-(1-ピペリジニル)-ブトキシ]-1(2H)-イソキノリノン (WO99/08680号, WO99/11649号に記載のPARP阻害剤)

上記より、本発明の実施例で示された化合物は、いずれも公知化合物と比較して優れたPARP阻害活性を有することがわかる。

尚、上記の結果より、Y-3011、Y-3010およびY-3079のうち、PARP阻害活性が最も優れているのはY-3011であることから、以下の実験例3および4では、特公昭46-12454号公報の代表化合物としてはY-3011を使用する。

15

#### 実験例2: 過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 誘発細胞障害抑制作用

25 cm<sup>2</sup> フラスコにコンフルエントの状態まで培養したP388D1細胞を、4×10<sup>6</sup> cells/wellの密度で96ウェルプレートに播種した。試験化合物を添加して15分間 (37℃) インキュベーションし、その後、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2 mM) を添加し、4時間インキュベーションした。インキュ

20

ベーション終了後、培養上清を採取し、細胞障害の指標であるLDH活性をLDH-細胞毒性テストキット（和光純薬）で測定した。各試験化合物の50%抑制値（ $IC_{50}$ 値）は、化合物非添加サンプルのLDH活性（吸光度）を100%として算出した。結果を表2に示す。

5

表 2

試験化合物		細胞死抑制作用 $IC_{50} (\mu M)$
実施例	1	0.12
	12	0.11
	82	0.19
	90	0.14
	108	0.124
	121	0.24
	156	0.23
	178	0.09
	181	0.22
	186	0.13
	189	0.085
	212	0.070
対照薬 (DPQ)		3.30

### 実験例 3：安定性試験

- 各試験化合物（5mg）を0.1mol/Lクエン酸水溶液（1ml）に
- 10 溶解し、遮光下または非遮光下、室温で1日後および8日後の各化合物の残存率をHPLCで測定した。残存率は各化合物を溶解直後のHPLCのareaと1日後および8日後のHPLCのareaとを比較して算出した。結果を表3に示す。

カラム CAPCELPAC UG120 (C18) (資生堂)

- 15 移動層 50mmol/L過塩素酸ナトリウム水溶液（pH2.5）：アセトニトリル=80：20

検出波長 254nm

流速 1.0 ml/min

表 3

試験化合物	遮光下の残存率(%)		非遮光下の残存率(%)	
	1日後	8日後	1日後	8日後
実施例 82	≒100	≒100	≒100	≒100
108	≒100	≒100	≒100	≒100
121	≒100	≒100	-	-
Y-3011	76	32	-	-

-:測定していない

5 上記より、本発明化合物は水溶液中でより安定であることが分かる。

実験例 4 : アドレナリン  $\alpha$  1 受容体に対する親和性 ; 3H-プラゾシン結合粗シナプス膜調製および結合実験は「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第 55 巻、323 頁 (1979)」に準じて行った。凍結保存したラット脳組織から粗シナプス膜を調製し、膜標本と 3H-プラゾシンを被験化合物存在下で 25℃、30 分間インキュベートした。反応終了後、直ちにホワットマン GF/B フィルタ (商品名) で吸引濾過し、フィルター上の放射能活性は液体シンチレーションカウンターで測定した、非特異的結合量は 1  $\mu$ M プラゾシン存在下で求めた。試験化合物の 50% 抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) を非線形回帰より算出し、阻害定数 (K<sub>i</sub> 値) を求めた。結果を表 4 に示す。

表 4

試験化合物	アドレナリン $\alpha$ 1 受容体への親和性 K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)
実施例 156	>100
212	>100
Y-3011	4.0

上記から、脳梗塞患者に血圧低下作用は禁忌と考えられるため、アドレナリン  $\alpha$  1 受容体へ親和性を示さない本発明化合物は、脳梗塞治療薬として好ましいと言える。

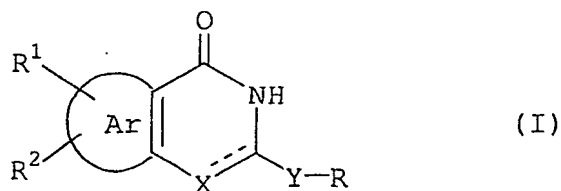
#### 産業上の利用可能性

- 5 一般式 (I) の化合物、その光学異性体、それらの医薬上許容しうる塩、それらの水和物およびそれらの水付加物は、強力な PARP 阻害作用を有し、脳梗塞治療薬（特に k として有用である。

- 本出願は日本で出願された特願 2001-154571 を基礎としており、  
10 その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

10 Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 15 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と

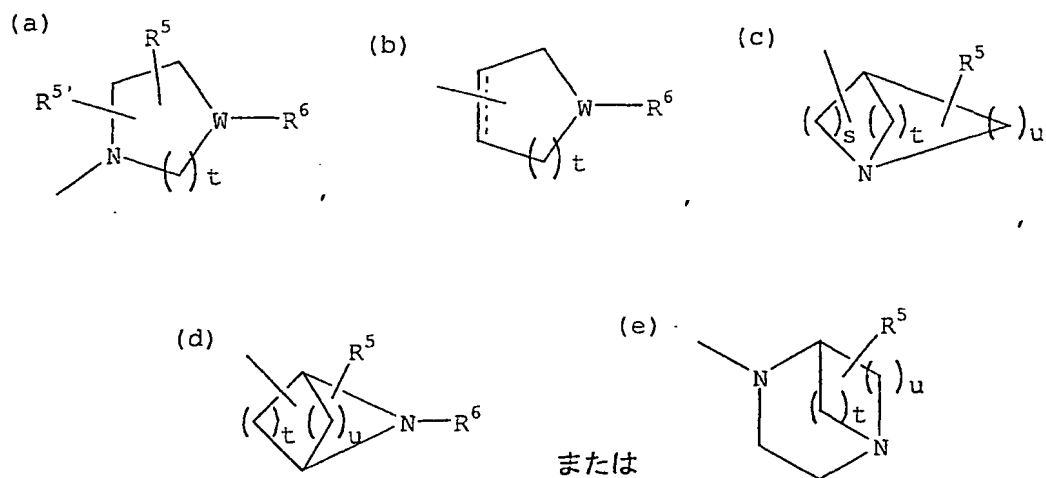
20 結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル



カルバモイル、N、N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N、N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示す。

- 5 Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



- 10 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

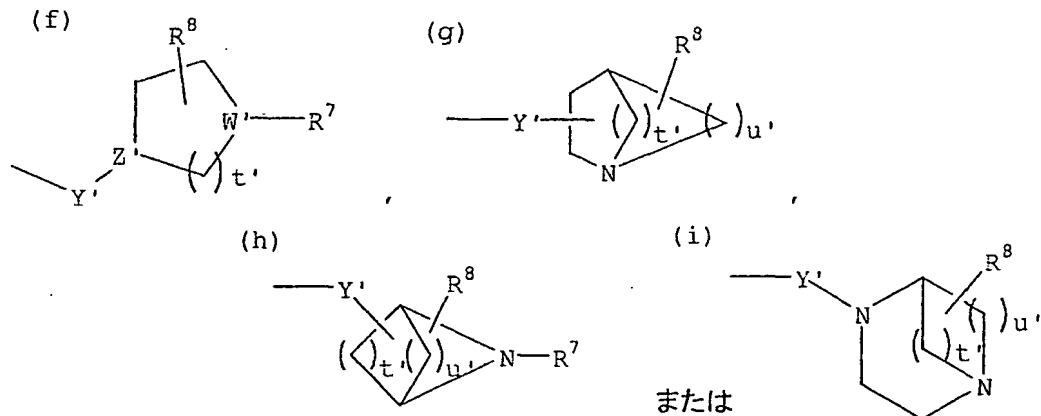
tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

- 15 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

5 (f) ~ (i) を示す。



(式中、 $Y'$  は前記 $Y$ と同義である。

$Z'$  は $CH$ または窒素原子を示す。

10  $W'$  は $CH$ 、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  は1~3の整数を示す。

$u'$  は1~3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、 $R^6$ はヒドロキシアルキルを示すことができる。

15  $R^7$ は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、アシルアミノまたは置換基を有してもよいベンゾイルアミノを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$ は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す))

20 但し、(1)  $X$ が無置換の炭素原子を示し、環 $A_r$ がベンゼン環を示し、

- Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示し、かつRがモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ピペリジニル、3-メチル-1-ピペリジノ、ピペラジーン-1-イル、4-メチルピペラジーン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジーン-1-イルを示す場合、
- 5 R<sup>1</sup>はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-
- 10 -ジアルキルスルファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ )を示す場合、Rは上記式(b)~(d)のいずれかを示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 15 2. 一般式(I)において、

Xがアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子を示す

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 20 3. 一般式(I)において、

- R<sup>1</sup>がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシ
- 25 カルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

$R^2$ が水素を示す

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

4. 一般式(I)において、

5 点線部分が単結合または二重結合を示し、

環Arがベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、

Xがアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yが

10  $-(CH_2)_m-$ 、

$-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または

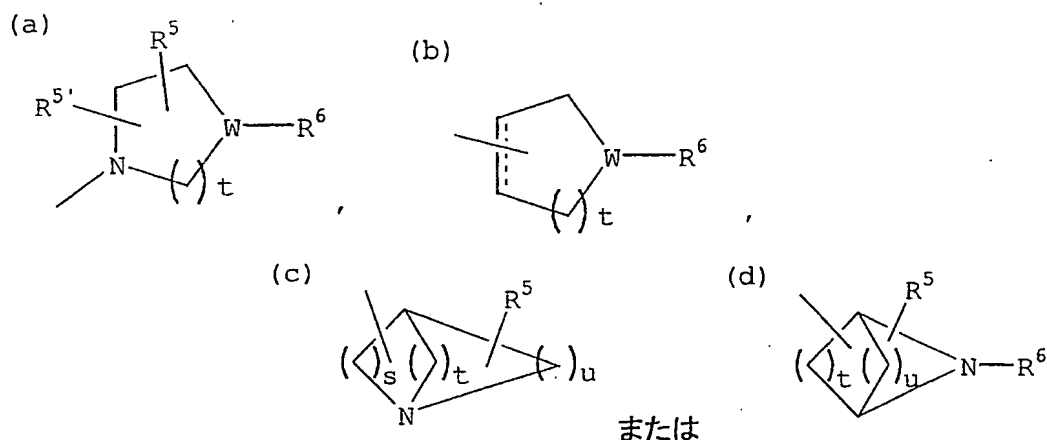
$-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

(式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $R^4$ が水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を

15 示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

20 Rがジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(d)を示す



(式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。)

5 WがCHまたは窒素原子を示す。

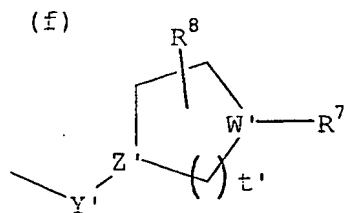
s が 1 ～ 4 の整数を示す。

t が 0 ～ 3 の整数を示す。

u が 1 ～ 3 の整数を示す。

10 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



(式中、Y' が前記Yと同義である。

Z' がCHまたは窒素原子を示す。

W' がCH、窒素原子または酸素原子を示す。

5 t' が1～3の整数を示す。

但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>がヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>が水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

10 R<sup>8</sup>が水素を示す。))

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

5. 一般式(I)において、

点線部分が単結合または二重結合を示し、

15 環A<sub>r</sub>がベンゼン環、ナフタレン環、またはピリジン、ピラゾールおよびチオフェンから選ばれる芳香族複素環を示し、

Xがアルキルまたはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

20 Yが

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、

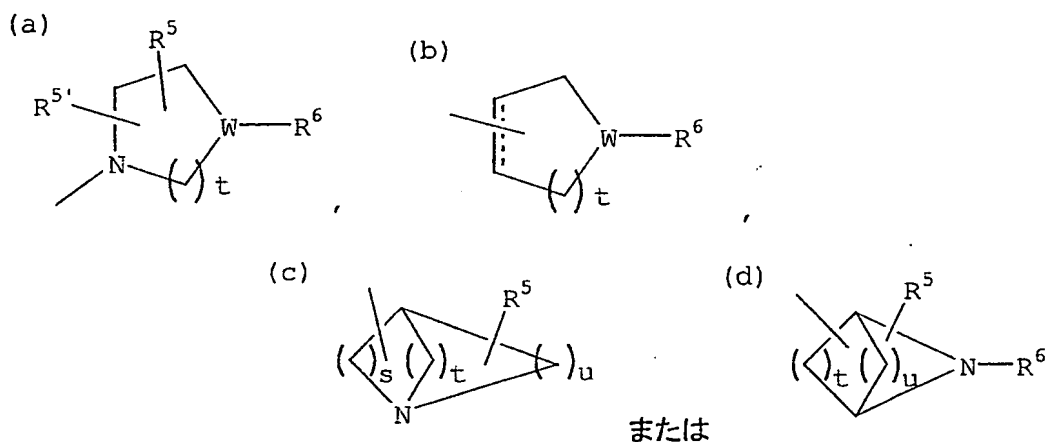
—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

(式中、m及びnが同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。R<sup>4</sup>が水素を示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイル、アルキルチオまたはアルコキシアルキルオキシを示し、

- 5  $R$ がジアルキルアミノまたはホルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (d) を示す



- 10 (式中、点線部分が単結合または二重結合を示す。

$W$ がCHまたは窒素原子を示す。

$s$ が1~4の整数を示す。

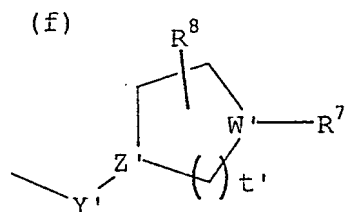
$t$ が0~3の整数を示す。

$u$ が1~3の整数を示す。

- 15  $R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは $R^5$ と $R^{5'}$ が一緒になってケトンを示す。

$R^6$ が水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、

アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



5 (式中、Y' が前記 Y と同義である。

Z' が窒素原子を示す。

W' が CH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' が 1 ~ 3 の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup> がヒドロキシアルキルを

10 示すことができる。

R<sup>7</sup> が水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup> が水素を示す。))；

但し、X が窒素原子を示す場合、R は上記式 (b) を示す

15 ことを特徴とする請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

6. (1) 5-メチルー3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H

20 -イソキノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(4) 3-(3-ヒドロキシメチルー4-メチルピペラジン-1



- ーイル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (5) 3-(4-アミノピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (6) 3-(4-ジメチルアミノピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノ
- 5 リン-1-オン、
- (7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル) - 2H
- 15 -イソキノリン-1-オン、
- (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ) - 2H-イソキノリン-1-オン、
- (15) 3-(4-アミノピペラジン-1-イル) - 5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (16) 3-(4-ジメチルアミノピペラジン-1-イル) - 5-メチル-
- 25 2H-イソキノリン-1-オン、
- (17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 5-メ

- チル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
5 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
15 ソキノリン-1-オン、  
(25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(26) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メトキシ  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (27) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-  
1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
25 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- ー 2 H-イソキノリン-1-オン、
- (31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (32) 5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (33) 5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (34) 6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-6-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (37) 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン1水付加物、
- 20 (40) 5-シアノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (42) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-2 H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-

- イル] - 7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン、  
(44) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチルチオ-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(45) 5-ジメチルアミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
5 2H-イソキノリン-1-オン、  
(46) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-ニトロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(47) 5-アミノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (48) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフル  
オロメチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(49) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-メチルチ  
オ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(50) 5-シアノ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-  
15 2H-イソキノリン-1-オン、  
(51) 5, 7-ジメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(52) 5, 7-ジクロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
20 (53) 5, 7-ジブromo-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(54) 5, 7-ジフルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、  
(55) 5-クロロ-7-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
25 ル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(56) 6, 7-ジヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)

- − 2H−イソキノリン−1−オン、  
(57) 5, 7−ジクロロ−3−(4−ジメチルアミノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(58) 5, 7−ジブromo−3−(4−ジメチルアミノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
5 (59) 5−ブromo−7−クロロ−3−(4−ジメチルアミノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(60) 6, 7−ジヒドロキシ−3−(4−ジメチルアミノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
10 (61) 3−[4−(4−モルホリノ)ピペリジン−1−イル]−2H−イソキノリン−1−オン、  
(62) 3−{4−[2−(ピペリジン−1−イル)エチル]ピペラジン−1−イル}−2H−イソキノリン−1−オン、  
(63) 3−{4−[3−(ピペリジン−1−イル)プロピル]ピペラジン−1−イル}−2H−イソキノリン−1−オン、  
15 (64) 3−{4−[4−(4−モルホリノ)ブチル]ピペラジン−1−イル}−2H−イソキノリン−1−オン、  
(65) 3−{4−[4−(ピペリジン−1−イル)ブチル]ピペラジン−1−イル}−2H−イソキノリン−1−オン、  
20 (66) 3−{4−[5−(ピペリジン−1−イル)ペンチル]ピペラジン−1−イル}−2H−イソキノリン−1−オン、  
(67) 3−(4−(4−(4−メチルピペラジン−1−イル)ブチル)ピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(69) 5−メチル−3−[4−(4−モルホリノ)ピペリジン−1−イル]−2H−イソキノリン−1−オン、  
25 (70) 5−メチル−3−{4−[2−(ピペリジン−1−イル)

エチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-  
5 オン、

(72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
10

(74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ブチル) ピペラジン-1-イル) - 2H-イソキノ  
15 リン-1-オン、

(76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、

(77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
20

(78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル} - 2H-イソキノリン-1-オン、  
25

(80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ) ブチル]

- ル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、  
(81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、  
(82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-  
5 1-オン1/5水付加物、  
(83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(84) 3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (85) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(86) 3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(87) 3-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メ  
15 チル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(88) 3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(89) 5-メチル-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(91) 3-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(92) 3-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メ  
25 チル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イ

- ソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (94) 5-メチル-3-(8-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) -2H-イ
- 5 ソキノリン-1-オン、
- (96) 5-ブロモ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- 10 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) -4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル) -3-(1-メチルピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (100) 4-(4-クロロフェニル) -3-(1-メチルピペ
- 15 リジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (101) 5, 7-ジブロモ-3-(ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (102) 5-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (103) 5-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (104) 5-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル) -2H-イソキノリン-1-オン、
- (105) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル) -5-トリフルオロメ
- 25 チル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イ



- ル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
(108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 2H-イソキノリン-1-オン、  
5 (109) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル) - 4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、  
10 (111) 5-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 6H-チエノ [2, 3-c] ピリジン-7-オン、  
(112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(113) 6-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 5H-チエ  
15 ノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン、  
(114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン、  
(115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-ベンズ [f] イソキノリン-1-オン、  
20 (116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2H-ベンズ [h] イソキノリン-1-オン、  
(117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 2H-ベンズ [h] イソキノリン-1-オン、  
(118) 7-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6H-1, 6-ナフ  
25 チリジン-5-オン、  
(119) 7-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル) - 6H-1,

- 6-ナフチリジン-5-オン、  
(120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
5 (123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(124) 8-ヒドロキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (125) 8-フルオロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(126) 8-クロロ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(127) 8-ブロモ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
15 (128) 8-メトキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(129) 8-ヒドロキシ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (130) 8-フルオロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(131) 8-クロロ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(132) 8-ブロモ-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
25 (133) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-

- 3H-キナゾリン-4-オン、  
(134) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(135) 2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
5 (136) 2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、  
(140) 2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-  
15 -オン、  
(141) 2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(142) 2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
20 (143) 8-メチル-2-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-  
25 -3H-キナゾリン-4-オン、  
(146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)

－ 3 H－キナゾリン－ 4－オン、

(147) 3－(4－(ジメチルアミノ)シクロヘキサン－1－イル)－2 H－イソキノリン－1－オンおよび

(148) 3－(3－(4－メチルピペラジン－1－イル)プロ  
5 ピル)－2 H－イソキノリン－1－オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

7. (151) (R)－3－(2－ヒドロキシメチル－4－メチルピペラジン－1－イル)－2 H－イソキノリン－1－オン、

10 (152) (S)－3－(2－ヒドロキシメチル－4－メチルピペラジン－1－イル)－2 H－イソキノリン－1－オン、

(153) 3－(3－ヒドロキシメチル－4－メチルピペラジン－1－イル)－5－メチル－2 H－イソキノリン－1－オン、

(154) 3－(3－エトキシカルボニル－4－メチルピペラジン－1－イ  
15 ル)－2 H－イソキノリン－1－オン、

(155) 3－(3－メチルピペラジン－1－イル)－2 H－イソキノリン－1－オン、

(156) (S)－3－(3－ヒドロキシメチル－4－メチルピペラジン－1－イル)－2 H－イソキノリン－1－オン、

20 (157) (R)－3－(3－ヒドロキシメチル－4－メチルピペラジン－1－イル)－2 H－イソキノリン－1－オン、

(158) 3－(1－メチルピペリジン－4－イル)－3, 4－ジヒドロ－2 H－イソキノリン－1－オン、

(159) 8－メチル－2－[2－(ジエチルアミノ)エチル]－3 H－キ  
25 ナゾリン－4－オン、

(162) 3－(3, 5－ジメチルピペラジン－1－イル)－2 H－イソキ

- ノリン-1-オン、  
(163) 4-(4-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(164) 4-(4-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
5 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(165) 8-メチル-2-(2-ピペリジノエチル)-3H-キナゾリン-4-オン、  
(166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
10 (167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
15 1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ)ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
(174) 8-メチル-2-[4-(ジエチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
(175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、  
25 1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル]-

- 3H-キナゾリン-4-オン、  
(177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オン1/10水付加物、  
(178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
5 イソキノリン-1-オン、  
(179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、  
(182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
15 イソキノリン-1-オン、  
(184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、  
(185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
20 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-  
イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イ  
25 ソキノリン-1-オン塩酸塩、  
(189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)

- − 2H−イソキノリン−1−オン、  
(190) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−4−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(191) 3−(1−ベンジルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
5   (192) 3−(1−メチルピペリジン−3−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(193) 3−(1−メチル−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン−5−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
10   (194) 3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(195) 3−(4−エチル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(196) 3−(3−ヒドロキシメチル−4−プロピルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
15   (197) 3−(4−ベンジル−3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(198) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
20   (199) 5−ブromo−3−(3−ヒドロキシメチル−4−メチルピペラジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(200) 3−(4−ピペリジノピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
(201) 3−(3−ヒドロキシメチルピペリジン−1−イル)−2H−イソキノリン−1−オン、  
25   (202) 3−(3−(ジメチルカルバモイル)ピペリジン−1−イル)−

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
(203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(204) 3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2H-イソキノリン-  
5 1-オン、  
(205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(206) 3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
10 (207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
15 イソキノリン-1-オン、  
(210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、  
20 (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、  
(213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
(214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、  
25 (216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノ



- ノリン-1-オン、  
(217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル) プロピル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、  
(218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2  
5 H-イソキノリン-1-オン、  
(219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノ  
リン-1-オン、  
(220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2H-イソキノ  
リン-1-オン、  
10 (221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル) エチル]-2  
H-イソキノリン-1-オン、  
(222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル-1  
-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、  
(223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラ  
15 ヒドロピリジン-4-イル) ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、  
(224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-  
2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、  
(225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、  
20 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、  
(227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイ  
ソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、  
(228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル]-  
25 2H-イソキノリン-1-オン、  
(229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、

- (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、
- (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、
- (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、
- (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、
- 25 (244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル

- 2H-イソキノリン-1-オン、  
 (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)  
 -4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、  
 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメ  
 5 チルアミノ)ブタンアミド、  
 (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、  
 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-  
 イソキノリン-1-オン、および  
 10 (249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
 -1-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

8. 一般式(I)において、

- 15 点線部分は単結合または二重結合を示し、  
 環A<sub>r</sub>はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示し、  
 Xはアルキルまたは置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよ  
 い炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

- 20  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

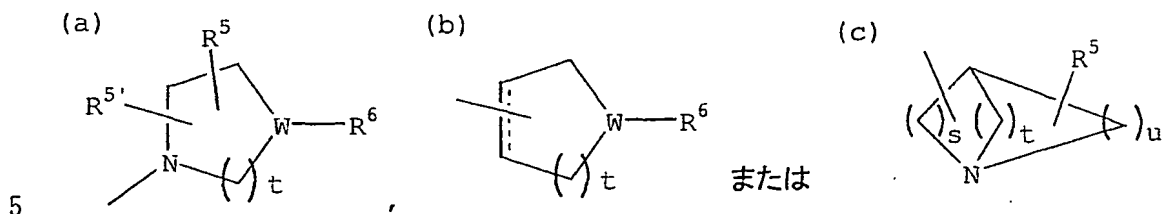
(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1~10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)

- 25 示し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、

アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルボキシ、  
N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a)  
～ (c) を示す



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1～4の整数を示す。

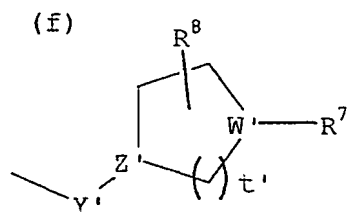
10 tは0～3の整数を示す。

uは1～3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ  
シアルキル、アルコシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジア  
ルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトン

15 示す。

R<sup>6</sup>は水素、アミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコシカルボニル、  
アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スル  
ファモイル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



20

(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' は窒素原子を示す。

W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

- 5 但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))

- 10 ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

9. 一般式(I)において、

点線部分は単結合または二重結合を示し、

環A<sub>r</sub>はベンゼン環またはナフタレン環を示すか、あるいはピリジン、ピ

- 15 ラゾールおよびチオフェンからなる群より選ばれる芳香族複素環を示し、  
Xはハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Yは

- 20  $-(CH_2)_m-$ 、  
 $-(CH_2)_m-N(R^4)-CO-(CH_2)_n-$ 、または  
 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$

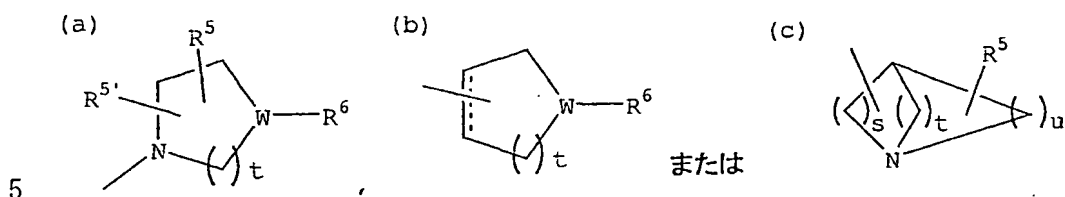
(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～5の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素を示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示

- 25 し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、

アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、N, N-ジアルキルカルバモイルまたはアルコシアルキルオキシを示し、

Rはジアルキルアミノまたはモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (c) を示す



(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

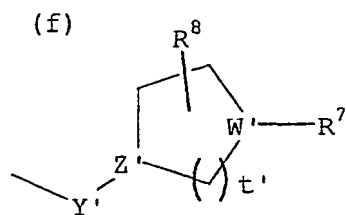
sは1~4の整数を示す。

10 tは0~3の整数を示す。

uは1~3の整数を示す。

15 R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup>は水素、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、アルキルスルホニルアミノまたは下記式 (f) を示す。



20

(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' は窒素原子を示す。

W' はCH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は1～3の整数を示す。

- 5 但し、上記式(a)がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup>はヒドロキシアルキルを示すことができる。

R<sup>7</sup>は水素またはアルキルを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

R<sup>8</sup>は水素を示す。))；

- 10 但し、Xが窒素原子を示す場合、Rは上記式(b)を示すことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

10 (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 15 (2) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 20 (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(7) 3-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(8) 3-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- 25 (9) 3-(4-エトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (10) 3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (11) 5-メチル-3-(4-メチルホモピペラジン-1-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- 5 (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (13) 3-(3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)-5-  
メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (14) 5-メチル-3-(4-モルホリノ)-2H-イソキノ  
10 リン-1-オン、
- (17) 3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-メ  
チル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (18) 5-メトキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (20) 5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- (21) 5-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
20 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (22) 5-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- (23) 8-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (24) 7-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン、



- (25) 7-ブロモ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (28) 5-フルオロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-  
1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (29) 5-クロロ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (30) 6-クロロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (31) 7-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
10 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (32) 5-ブロモ-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (33) 5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピ  
ペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (34) 6-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (35) 3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-  
イル)-6-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (36) 8-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
20 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (37) 7-ブロモ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (38) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-ニトロ-  
2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (39) 5-アミノ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン1水付加物、

- (41) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-8-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (43) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル]-7-メチル-1H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (62) 3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (63) 3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (65) 3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピ
- 10 ペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (66) 3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (69) 5-メチル-3-[4-(4-モルホリノ) ピペリジン-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (70) 5-メチル-3-{4-[2-(ピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (71) 5-メチル-3-{4-[3-(ピペリジン-1-イル) プロピル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-
- 20 オン、
- (72) 5-メチル-3-{4-[5-(ピペリジン-1-イル) ペンチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (73) 5-メチル-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-
- 25 オン、

- (74) 5-メチル-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (75) 5-メチル-3-(4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブチル)ピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (76) 7-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (77) 5-クロロ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (78) 5-ブロモ-3-{4-[4-(ピペリジン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (80) 5-クロロ-3-{4-[4-(4-モルホリノ)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2H-イソキノリン-1-オン、
- (81) 3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (83) 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (93) 3-(ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、

- (95) 5-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (97) 4-フェニル-3-(ピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン臭化水素酸塩、
- 5 (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (99) 4-(4-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (100) 4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (106) 5-フルオロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (107) 5-メトキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (110) 5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6H-チエノ[2,3-c]ピリジン-7-オン、
- (112) 6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン、
- 20 (114) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、
- (115) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[f]イソキノリン-1-オン、
- 25 (116) 3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、

- (117) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2H-ベンズ[h]イソキノリン-1-オン、
- (120) 8-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 5 (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- (123) 8-メトキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (137) 8-メチル-2-(4-ジメチルアミノシクロヘキサ
- 10 ン-1-イル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (138) 2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- (139) 2-((1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)メチル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 15 (144) 8-メチル-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (145) 8-メチル-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- (146) 8-メチル-2-(5-(ジメチルアミノ)ペンチル)
- 20 -3H-キナゾリン-4-オン、
- (147) 3-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサ-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (148) 3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキノリン-1-オン
- 25 から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 1 1. (1 5 1) (R) - 3 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペ  
ラジン - 1 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
(1 5 2) (S) - 3 - (2 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペラジン -  
1 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
5 (1 5 3) 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)  
- 5 - メチル - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
(1 5 4) 3 - (3 - エトキシカルボニル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イ  
ル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
(1 5 5) 3 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 H - イソキノリン  
10 - 1 - オン、  
(1 5 6) (S) - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペラジン -  
1 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
(1 5 7) (R) - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルピペラジン -  
1 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
15 (1 5 8) 3 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ -  
2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
(1 5 9) 8 - メチル - 2 - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 3 H - キ  
ナゾリン - 4 - オン、  
(1 6 2) 3 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) - 2 H - イソキ  
20 ノリン - 1 - オン、  
(1 6 3) 4 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 4  
- イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
(1 6 4) 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - メチルピペリジン -  
4 - イル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、  
25 (1 6 5) 8 - メチル - 2 - (2 - ピペリジノエチル) - 3 H - キナゾリン  
- 4 - オン、

- (166) 8-メチル-2-[2-(モルホリン-4-イル) エチル]-3  
H-キナゾリン-4-オン、
- (167) 4-(2-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (168) 4-(3-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (169) 4-(2-メチルフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-4  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (170) 4-(3-メトキシフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
10 4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (171) 5-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (173) 8-メチル-2-[5-(ジエチルアミノ) ペンチル]-3H-  
キナゾリン-4-オン、
- 15 (175) 8-メチル-2-[4-(ジメチルアミノ) ブチル]-3H-キ  
ナゾリン-4-オン、
- (176) 8-メチル-2-[3-(ピロリジン-1-イル) プロピル]-  
3H-キナゾリン-4-オン、
- (177) 7-(1-メチルピペリジン-4-イル)-6H-1, 6-ナフ  
20 チリジン-5-オン1/10水付加物、
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (179) 4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- 25 (180) 5-(ジメチルアミノ)-3-(1-メチルピペリジン-4-イ  
ル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (182) 4-(2-フルオロフェニル)-3-(1-メチルピペリジン-  
4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (183) 7-クロロ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (184) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3,  
4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
- (185) 5-メトキシメチルオキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)  
10 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-  
イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (187) 5-メトキシメチルオキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (188) 5-ヒドロキシ-3-(4-ジメチルアミノブチル)-2H-イ  
ソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)  
-2H-イソキノリン-1-オン、
- (190) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4  
20 -イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (191) 3-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリ  
ン-1-オン、
- (192) 3-(1-メチルピペリジン-3-イル)-2H-イソキノリン  
-1-オン、
- 25 (193) 3-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-5  
-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、



- (194) 3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (195) 3-(4-エチル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (196) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-プロピルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (197) 3-(4-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (198) 5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (199) 5-ブロモ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (200) 3-(4-ピペリジノピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 15 (201) 3-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (202) 3-(3-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (203) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (204) 3-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (205) 5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (206) 3-(3-(ジメチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、

- (207) 6-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (208) 7-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- 5 (209) 8-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-  
イソキノリン-1-オン、
- (210) 7-メトキシメチルオキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (211) 7-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2  
10 H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-  
1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (213) 3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-2H-イソキ  
ノリン-1-オン、
- 15 (214) 5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジ  
ン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (216) 3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキ  
ノリン-1-オン、
- (217) 5-ヒドロキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)  
20 -2H-イソキノリン-1-オン、
- (218) 5-メチル-3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2  
H-イソキノリン-1-オン、
- (219) 3-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノ  
リン-1-オン、
- 25 (220) 3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノ  
リン-1-オン、

- (221) 5-メチル-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (222) 5-メチル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロピル-1-イル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (223) 1, 5-ジヒドロ-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-オン、
- (224) N, N-ジメチル-3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボキサミド1/4水付加物、
- (225) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン3/4水付加物、
- 10 (226) 5-メチル-3-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/2水付加物、
- (227) 3-(1-メチルピペリジン-1-イル)-2H-1-オキソイソキノリン-5-カルボン酸塩酸塩、
- 15 (228) 5-メチル-3-[3-(ピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (229) 3-(ジメチルアミノ)メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (230) 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 20 (231) 3-(ピペリジノメチル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (232) 3-[(モルホリン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (233) 3-[(ホモピペリジン-1-イル)メチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (234) 3-[3-(ホモピペリジン-1-イル)プロピル]-2H-イソキノリン-1-オン、

- (235) 3-(1-スルファモイルピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/4水付加物、
- (236) 3-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン1/10水付加物、
- 5 (237) 3-(1-アミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (238) 3-(1-(メタンスルホニルアミノ)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (239) 3-(1-トリフルオロアセトアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- 10 (240) 3-[2-(ホモピペリジン-1-イル)エチル]-2H-イソキノリン-1-オン、
- (241) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセタミド、
- 15 (243) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパンアミド、
- (244) 3-(1-ジメチルアミノピペリジン-4-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン、
- (245) N-(5-メチル-2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、
- 20 (246) N-(2H-1-オキソイソキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド、
- (247) 3-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 25 (248) 5-メチル-3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(249) 3-(1-メチルピロリジン-3-イル)-2H-イソキノリン-1-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

5 12. 一般式(I)において、

点線部分が二重結合を示し、

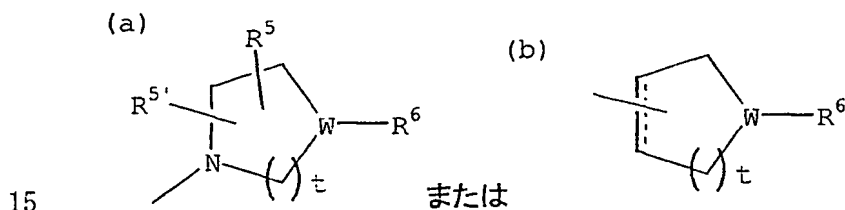
環Arがベンゼン環を示し、

Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子あるいは窒素原子を示し、

10 Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

Rがジアルキルアミノを示すか、あるいは下記式(a)または(b)を示す



(式中、点線部分が単結合を示す。

WがCHまたは窒素原子を示す。

tが0~3の整数を示す。

20  $R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

$R^6$ が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

13. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

環 A r がベンゼン環を示し、

X がハロゲン、アルキルおよびアルコキシからなる群より選ばれる置換基

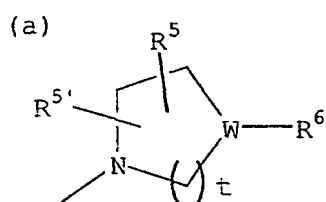
5 を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

Y が  $-(CH_2)_m-$  (式中、m が 0 または 1 ~ 3 の整数を示す) を示し、

$R^1$  がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$  が水素を示し、

10 R がジアルキルアミノ、下記式 (a)、



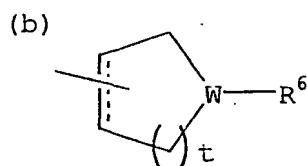
(式中、W が CH または窒素原子を示す。

t が 1 または 2 の整数を示す。

$R^5$  がヒドロキシアルキルを示し、 $R^{5'}$  は水素を示す。

15  $R^6$  が水素、アルキルまたはジアルキルアミノを示す。)

または下記式 (b) を示す



(式中、点線部分が単結合を示す。

W が窒素原子を示す。

20 t が 2 の整数を示す。

$R^6$  がアルキルを示す。)

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

14. (1) 5-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (3) 3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-2 H  
-イソキノリン-1-オン、
- (4) 3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1  
-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (12) 5-メチル-3-(4-ジメチルアミノピペリジン-1  
10 -イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (19) 5-ヒドロキシ-3-(4-メチルピペラジン-1-イ  
ル)-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2 H-イソキノリン-  
1-オン1/5水付加物、
- 15 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル  
-2 H-イソキノリン-1-オン、
- (98) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-フェニ  
ル-2 H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-  
20 イル)-2 H-イソキノリン-1-オンおよび
- (121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチ  
ル-3 H-キナゾリン-4-オン

から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

- 25 15. (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペ  
ラジン-1-イル)-2 H-イソキノリン-1-オン、

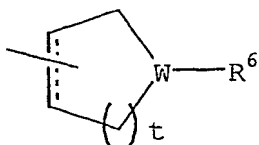
- (178) 5-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- (181) 5-アミノ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、
- 5 (186) 5-ヒドロキシ-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-2H-イソキノリン-1-オン塩酸塩、
- (189) 5-ヒドロキシ-3-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-2H-イソキノリン-1-オン、および
- (212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン
- 10 から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。
16. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン1/5水付加物、
- 15 (90) 3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オンおよび
- (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン
- 20 から選ばれる請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。
17. 一般式(I)において、
- 点線部分が二重結合を示し、
- 環Arがベンゼン環を示し、
- Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、
- 25 あるいは窒素原子を示し、
- Yが $-(CH_2)_m-$ (式中、mは0または1~10の整数を示す)を示し、



$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R$ がジアルキルアミノまたは下記式 (b) を示す

(b)



5

(式中、点線部分が単結合を示す。

$W$ が $CH$ または窒素原子を示す。

$t$ が0～3の整数を示す。

$R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

- 10 ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

18. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

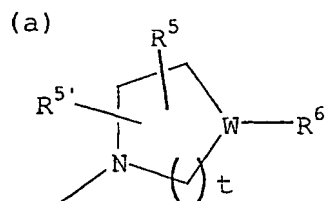
環 $A_r$ がベンゼン環を示し、

- 15  $X$ が置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示し、

$Y$ が $-(CH_2)_m-$  (式中、 $m$ は0または1～10の整数を示す) を示し、

$R^1$ および $R^2$ が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

- 20  $R$ がジアルキルアミノまたは下記式 (a) を示す



(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

t が 0 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

5 R<sup>6</sup> が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

19. (82) 3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オン 1/5 水付加物、

10 (108) 5-ヒドロキシ-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび  
(121) 2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

から選ばれる請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それら

15 の医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

20. (156) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-2H-イソキノリン-1-オン、および

(212) (S)-3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル)-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

20 から選ばれる請求項 1 記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

21. 一般式 (I) において、

点線部分が二重結合を示し、

環A r がベンゼン環を示し、

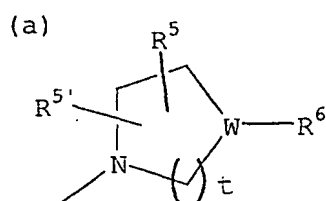
Xが置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、  
または窒素原子を示し、

Yが $-(CH_2)_m-$  (式中、mは0または1～10の整数を示す) を示し、

5  $R^1$ がアルキル、ヒドロキシまたはアミノを示し、

$R^2$ が水素を示し、

Rがジアルキルアミノ、または下記式 (a) を示す



(式中、WがCHまたは窒素原子を示す。

10 tが0～3の整数を示す。

$R^5$ 及び $R^{5'}$ が同一または異なって、それぞれヒドロキシアルキルを示す。

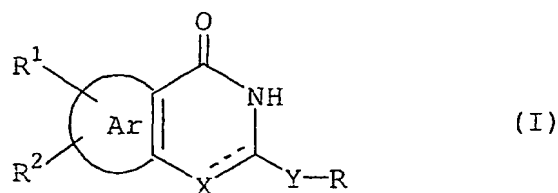
$R^6$ が水素、ジアルキルアミノまたはアルキルを示す。)

ことを特徴とする請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、そ  
15 れらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物。

22. (1) 5-メチルー3-(4-メチルピペラジーン-1-イル)-2  
H-イソキノリン-1-オンである請求項1記載の縮合ヘテロ環化合物、そ  
の光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれら  
の水付加物。

20 23. 請求項1から22のいずれかに記載の縮合ヘテロ環化合物、その光  
学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水  
付加物を含有する医薬。

24. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環 Ar はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

X はアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Y は

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

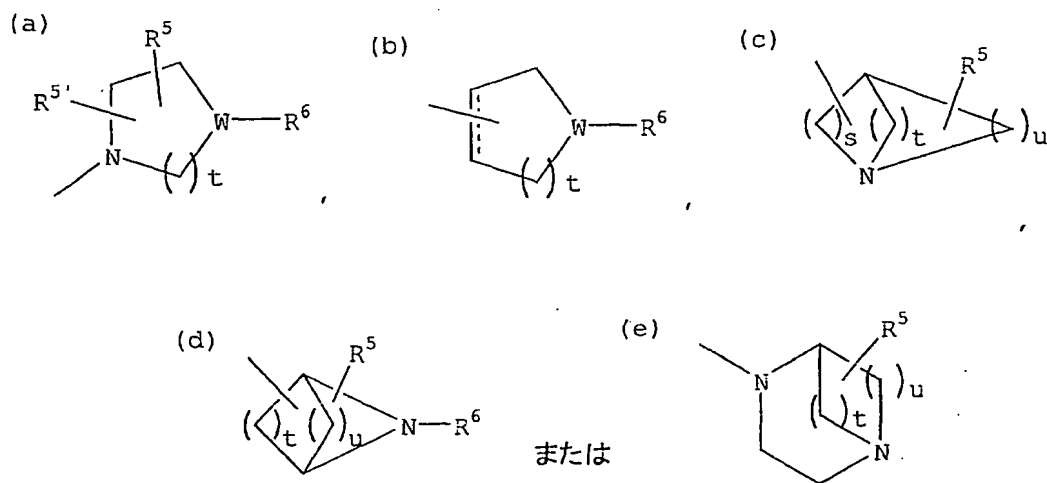
15 (式中、m 及び n は同一または異なって、それぞれ 0 または 1～10 の整数を示す。R<sup>4</sup> は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイル

20

またはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



5

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~4の整数を示す。

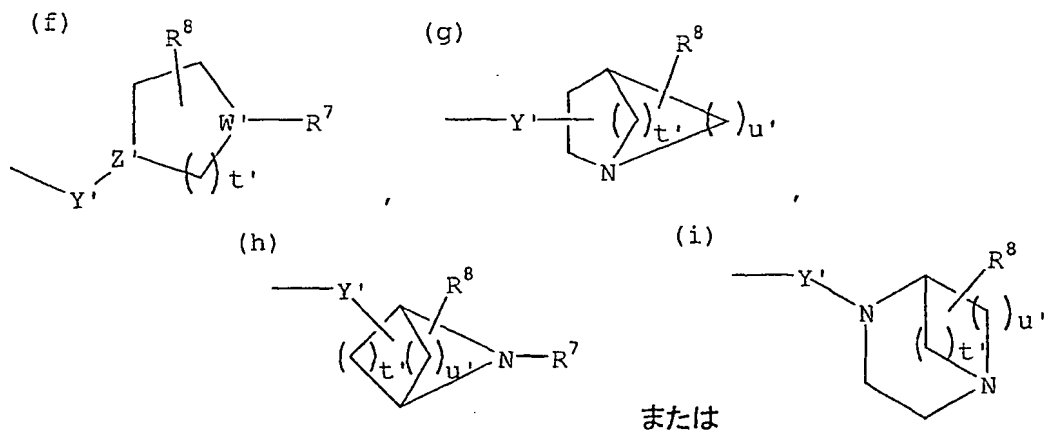
tは0~3の整数を示す。

10 uは1~3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリーールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式

(f) ~ (i) を示す。



(式中、Y' は前記 Y と同義である。

5. Z' は CH または窒素原子を示す。

W' は CH、窒素原子または酸素原子を示す。

t' は 1 ~ 3 の整数を示す。

u' は 1 ~ 3 の整数を示す。

但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、R<sup>6</sup> はヒドロキシアシルを示すことができる。

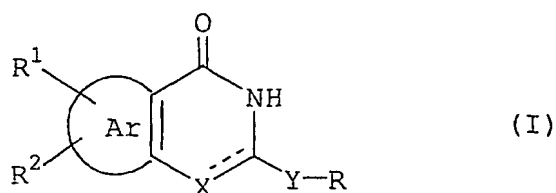
10

R<sup>7</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアシル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、W' が酸素原子である場合には存在しない。

15 R<sup>8</sup> は水素、アルキルまたはヒドロキシアシルを示す。))]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ (ADP-リボース) 合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療薬。

## 25. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 5 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有してもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

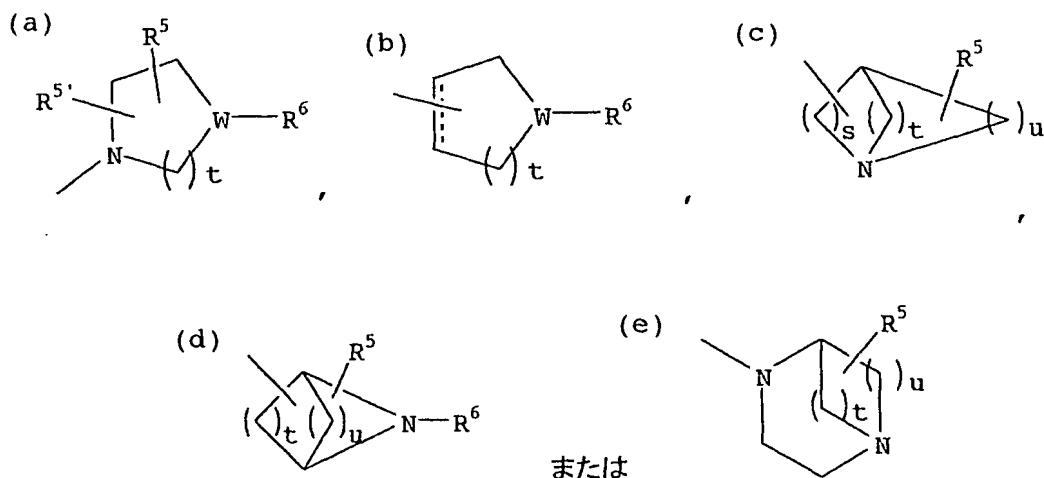
Yは

- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—、
- 10 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—N(R<sup>4</sup>)—CO—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または  
 — (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

- (式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数  
 15 を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と結合する。)を示す。

- R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、  
 アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニト  
 ロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキル  
 20 カルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル  
 アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファ  
 モイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモ  
 イルを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



5

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

sは1~3の整数を示す。

tは0~3の整数を示す。

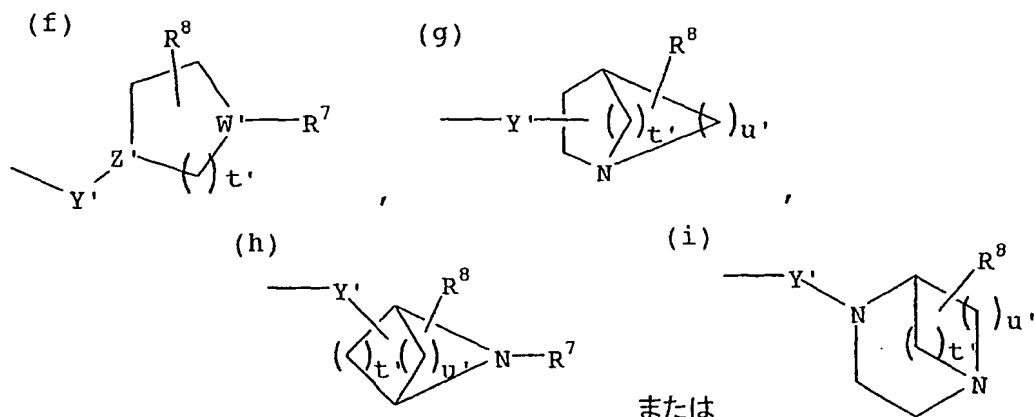
10 uは1~3の整数を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>5'</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいはR<sup>5</sup>とR<sup>5'</sup>が一緒になってケトンを示す。

15 R<sup>6</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイル、またはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記



式 (f) ~ (i) を示す。



(式中、Y' は前記Yと同義である。

Z' はCHまたは窒素原子を示す。

5 W' はCHまたは窒素原子を示す。

t' は1~3の整数を示す。

u' は1~3の整数を示す。

R<sup>7</sup>は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、

10 アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

R<sup>8</sup>は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))

但し、(1) Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m=0)を示し、かつRが4-メチルピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルを示す場合、R<sup>1</sup>はハロゲン、アル

15 キル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスル

20 ファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (m

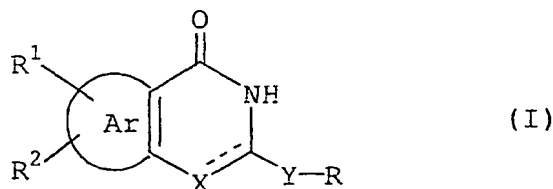
=0) を示す場合、Rは式 (b) ~ (d) のいずれかを示し、ZはCHを示す。]

- により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有することを特徴とする、ポリ (ADP-リボース) 合成酵素の機能亢進に起因する疾患の予防および/または治療薬。

26. 脳梗塞に用いられる請求項24または25記載の予防および/または治療薬。

27. 脳梗塞急性期に用いられる請求項24から26のいずれかに記載の予防および/または治療薬。

28. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。]

環Arはベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 15 Xはアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

Yは

- 20
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>4</sup>)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、
  - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、または

— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CO— (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—

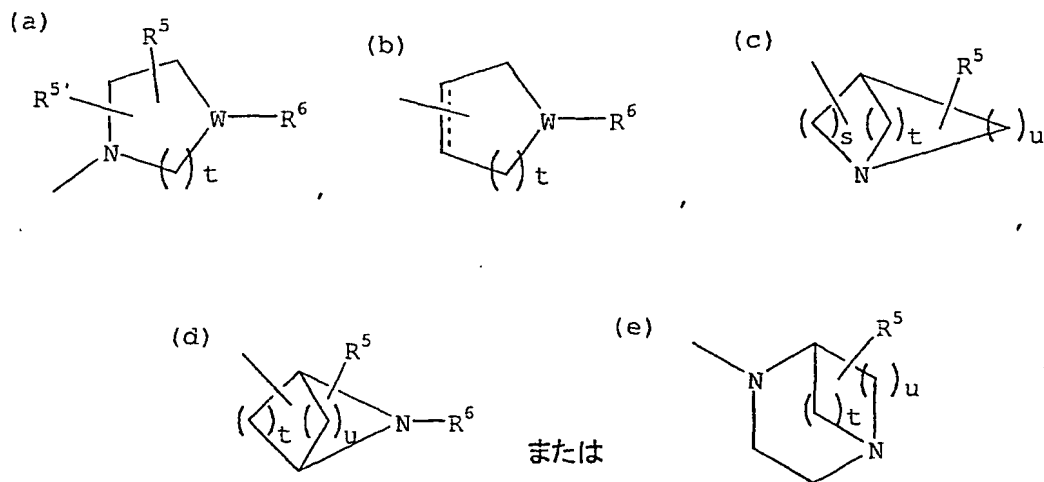
(式中、m及びnは同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。R<sup>4</sup>は水素またはアルキルを示す。但し、— (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—が母核と

5 結合する。)を示す。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシル

10 アミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイル、N, N-ジアルキルスルファモイルまたはアルコキシアルキルオキシを示す。

Rはアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式 (a) ~ (e) を示す。



15

(式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

WはCHまたは窒素原子を示す。

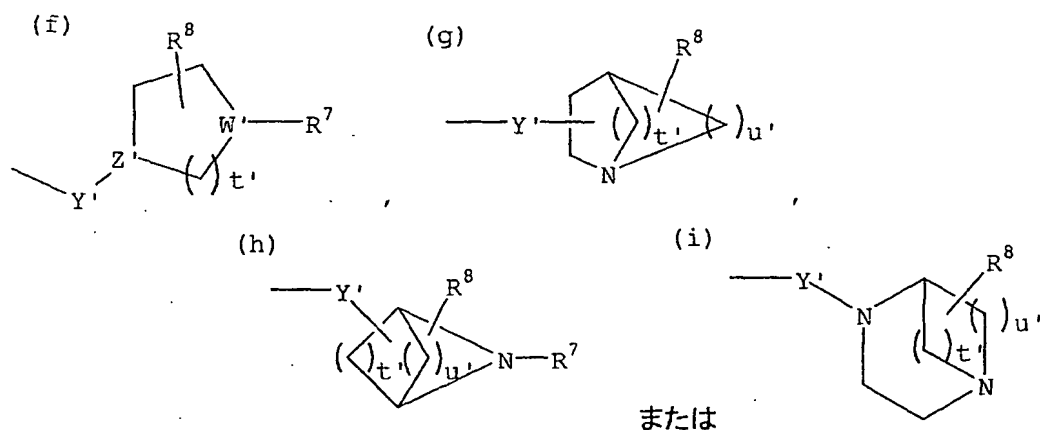
s は 1 ～ 4 の整数を示す。

t は 0 ～ 3 の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

- 5  $R^5$  及び  $R^{5'}$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは  $R^5$  と  $R^{5'}$  が一緒になってケトンを示す。

- 10  $R^6$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ～ (i) を示す。



- 15 (式中、 $Y'$  は前記 Y と同義である。

$Z'$  は CH または窒素原子を示す。

$W'$  は CH、窒素原子または酸素原子を示す。

$t'$  は 1 ～ 3 の整数を示す。

$u'$  は 1 ～ 3 の整数を示す。

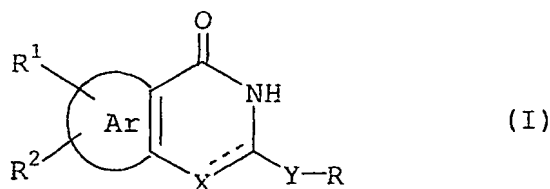
但し、上記式 (a) がピペラジンを示す場合、 $R^6$  はヒドロキシアルキルを示すことができる。

- $R^7$  は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアルキル、
- 5 アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す；但し、 $W'$  が酸素原子である場合には存在しない。

$R^8$  は水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。))]

- により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ (ADP
- 10 ーリボース) 合成酵素阻害剤。

## 29. 一般式 (I)



[式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

環  $Ar$  はベンゼン環、ナフタレン環または芳香族複素環を示す。

- 15  $X$  はアルキル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよいフェニルで置換されていてもよい炭素原子か、あるいは窒素原子を示す。

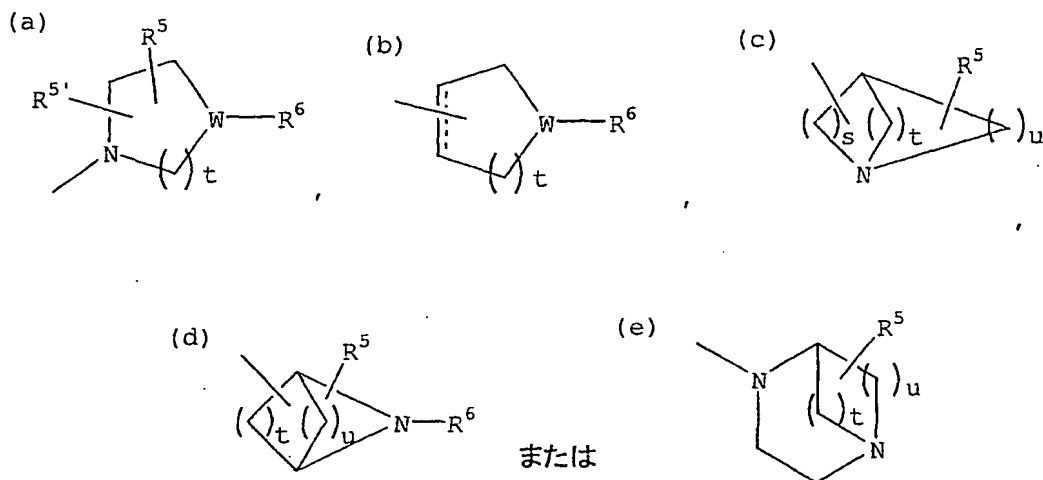
$Y$  は

- $(CH_2)_m$  —、
- 20 —  $(CH_2)_m - N(R^4) - CO - (CH_2)_n$  —、
- $(CH_2)_m - CO - N(R^4) - (CH_2)_n$  —、
- $(CH_2)_m - CO - O - (CH_2)_n$  —、または
- $(CH_2)_m - O - (CH_2)_n$  —

(式中、 $m$ 及び $n$ は同一または異なって、それぞれ0または1～10の整数を示す。 $R^4$ は水素またはアルキルを示す。但し、 $-(CH_2)_m-$ が母核と結合する。)を示す。

- $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、
- 5 アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジアシルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スルファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモ
- 10 イルを示す。

$R$ はアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、モルホリノまたはチオモルホリノを示すか、あるいは下記式(a)～(e)を示す。



- 15 (式中、点線部分は単結合または二重結合を示す。

$W$ はCHまたは窒素原子を示す。

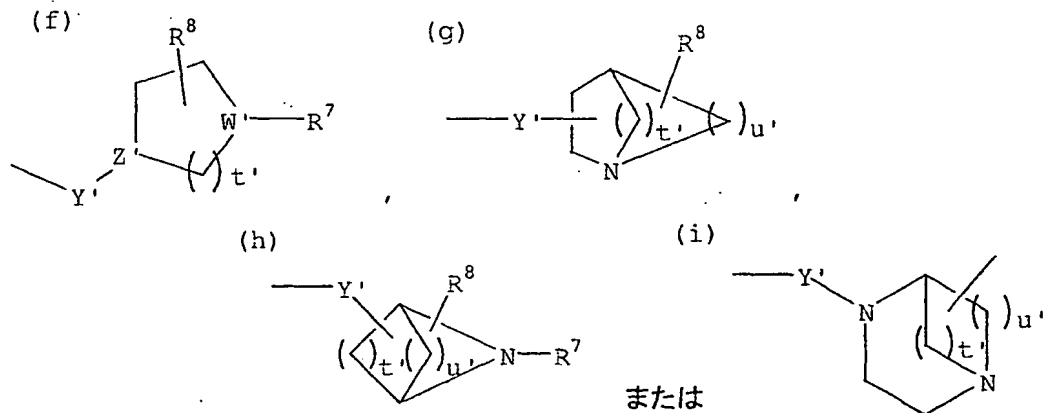
$s$ は1～3の整数を示す。

$t$ は0～3の整数を示す。

u は 1 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシカルボニル、ジアルキルアミノアルキルまたはジアルキルカルバモイルを示すか、あるいは R<sup>5</sup> と R<sup>5'</sup> が一緒になってケトンを示す。

R<sup>6</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、アシルアミノ、置換基を有していてもよいベンゾイルアミノ、ヒドロキシ、アリールアルキル、スルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノを示すか、あるいは下記式 (f) ～ (i) を示す。



(式中、Y' は前記 Y と同義である。

Z' は CH または窒素原子を示す。

W' は CH または窒素原子を示す。

t' は 1 ～ 3 の整数を示す。

u' は 1 ～ 3 の整数を示す。

R<sup>7</sup> は水素、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アシル、ヒドロキシアアルキル、アシルアミノまたは置換基を有していてもよいベンゾイルアミノを示す。

R<sup>8</sup> は水素、アルキルまたはヒドロキシアアルキルを示す。))

- 但し、(1) Yが $-(CH_2)_m-$  ( $m=0$ ) を示し、かつRが4-メチル  
ピペラジン-1-イル、1-ピペリジノ、4-モルホリノまたは4-(2-  
ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イルを示す場合、 $R^1$ はハロゲン、アル  
キル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ジアルキルアミノ、  
5 ニトロ、シアノ、アシル、カルボキシ、エステル、カルバモイル、N-アル  
キルカルバモイル、N, N-ジアルキルカルバモイル、アシルアミノ、ジア  
シルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルコキシカルボニルアミノ、スル  
ファモイル、N-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスル  
ファモイルを示し、(2) Xが窒素原子を示し、かつYが $-(CH_2)_m-$  ( $m$   
10  $=0$ ) を示す場合、Rは上記式 (b) ~ (d) のいずれかを示し、ZはCH  
を示す。]

により表される縮合ヘテロ環化合物、その光学活性体、それらの医薬上許容  
される塩、それらの水和物またはそれらの水付加物を含有するポリ (ADP  
-リボース) 合成酵素阻害剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 31/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14,

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 32/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	NUNAMI, Ken-ichi et al., One-Step Synthesis of 1-Oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives, J. Org. Chem., 1979, Vol.44, No.11, pages 1887 to 1888	1, 2, 4, 8 3, 5-7, 9-29
X A	UNVERFERTH, Klaus et al., Synthese und antikonvulsive Aktivität von 3-Carbamoyl-4-aryl-isochinolin-1(2H)-onen, Arch. Pharm. 1991, Vol.324, No.10, pages 809	1, 2 3-29
X A	to 814 VITTORIO, F. et al., Ricerche Su Derivati Alchilici Ed Arilici Della Isochinokina, Farmaco. Ed. Sc., 1984, Vol.39, No.3, pages 217 to 228	1, 2 3-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 August, 2002 (21.08.02)

Date of mailing of the international search report  
03 September, 2002 (03.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 3322756 A (RUSCHIG Heinrich), 30 May, 1967 (30.05.67), Full text & JP 42-25671 B & JP 42-25903 B & JP 42-25904 B & NL 6405448 A & BE 648093 A & CA 794843 A & CH 447181 A & CH 447182 A & CH 447183 A & DE 1231705 A & FR 1404524 A & GB 1053063 A	1, 3, 4, 8 2, 5-7, 9-29
X A	JP 48-80579 A (Michio INOUE), 29 October, 1973 (29.10.73), Particularly, Claims; examples 1, 4 (Family: none)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JP 48-80580 A (Michio INOUE), 29 October, 1973 (29.10.73), Particularly, Claims; examples 7, 9, 25 (Family: none)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	Masayuki ISHIKAWA, "Ko Domyaku Kokazai no Gosei Kenkyu (Dai 3 Ho) Chinazoline-Rui no Carbamate Yudotai no Gosei", Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering, 1975, Vol.9, pages 169 to 181, particularly, compound (I), 11-13	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	SUESSE, Manfred et al., Chinazolinearbonsäuren; Chinazolin-4-on-2-yl-essigsäureamide, Z. Chem., 1983, Vol.23, No.11, pages 406 to 407, particularly, compounds 3a to 3f	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	GRUPE, Renate et al., Untersuchungen zur antianaphylaktischen Wirksamkeit von Derivaten des 4-Oxochinazolins, der 4-Oxochinazolin-3-yl- benzoesäure und der 4-Oxochinazolin-3-yl-essigsäure an der Ratte, Pharmazie, 1984, Vol.39, No.7, pages 484 to 486, particularly, compounds F76, F77	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JOSHI, Vidya et al., Synthesis of Some New 4- Quinazolinone-2-carboxy Esters, 2-Carboxamides, 2- Carboxyhydrazides & Their Tosyl Derivatives Having Potential Biological Activity, Indian J. Chem., 1987, Vol.26B, pages 602 to 604, particularly, compounds IIIa, c to f	1, 3 2, 4-29
X A	SPIRKOVA, K. et al., Synthesis and Biological Activity of Some 2-Substituted Quinazolin-4-ones, Chem. Papers, 1999, Vol.53, No.4, pages 272 to 275, particularly, compound IIIj	1, 4, 8, 12, 17, 18, 23 2, 3, 5-7, 9-11, 13-16, 19-22, 24-29

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	HORI, Manabu et al., Effects of a 2-Substituent on the Ratio of N- and O-Alkylation of 4(3H)-Quinazolinones, Chem. Pharm. Bull., 1993, Vol.41, No.6, pages 1114 to 1117, particularly, compound 1g	1, 4, 8, 18 2, 3, 5-7, 9-17, 19-29
X A	RASTOGI, Rashmi et al., Synthesis of 2-Substituted Quinazolines & Quinazolones as Potential Anthelmintics, Indian J. Chem., 1982, Vol.21B, pages 744 to 746, particularly, compounds 12, 13	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	VAIDYA, V.P. et al., Studies in Benzofurans: Part XII - Synthesis & Reactions of 2-Chloromethyl-3,4-dihydro-4-oxobenzofuro[3,2-d]pyrimidine, Indian J. Chem., 1981, Vol.20B, pages 780 to 783, particularly, compounds VIIIA to j	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	US 3939161 A (Abbott Laboratories), 17 February, 1976 (17.02.76), Particularly, Claims; example 16 (Family: none)	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	MUSATOVA, I.S. et al., The synthesis and properties of 4-oxo-3,4-dihydrobenzo(g)pteridine-2-carboxylic acid derivatives, Khim.-Farm. Zh., 1986, Vol.20, No.2, pages 182 to 187, particularly, compound XII	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	CRESPO, Maria I. et al., Design, Synthesis, and Biological Activities of New Thieno[3,2-d]pyrimidines as Selective Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors, J. Med. Chem., 1998, Vol.41, pages 4021 to 4035	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	JP 48-22483 A (Michio INOUE), 22 March, 1973 (22.03.73), Particularly, Claims; examples 2, 4, 5 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-19587 A (Michio INOUE), 12 March, 1973 (12.03.73), Particularly, Claims; examples 1, 4 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22482 A (Michio INOUE), 22 March, 1973 (22.03.73), Particularly, Claims; examples 1, 3, 5, 8, 9 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22481 A (Michio INOUE), 22 March, 1973 (22.03.73), Particularly, Claims; examples 1, 3, 4 (Family: none)	1, 23 2-22, 24-29

## International application No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	USIFOH, Cyril O. et al., Synthesis and Anticonvulsant Activity of Acetylenic Quinazolinone Derivatives, Archiv. der Pharmazie, 2000, Vol.333, No.8, pages 261 to 266	1 2-29
X A	US 4159377 A (Mead Johnson & Co.), 26 January, 1979 (26.01.79), Full text & US 4234581 A & CA 1094063 A	1 2-29
X A	US 4234581 A (Mead Johnson & Co.), 18 November, 1980 (18.11.80), Full text & US 4159377 A & CA 1094063 A	1 2-29
X A	US 4054656 A (Mead Johnson & Co.), 18 October, 1977 (18.10.77), Full text (Family: none)	1 2-29
A	WO 00/42025 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 20 July, 2000 (20.07.00), Full text & JP 2000-593593 A & AU 200020042 A & EP 1142881 A1	1-29
A	ELIASSON, Mikael J.L. et al., Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia, Nature Medicine, 1997, Vol.3, No.10, pages 1089 to 1095	1-29
P,X	WO 02/48117 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 June, 2002 (20.06.02), Full text (Family: none)	1,3-14, 17-19,21, 23-29
P,X	WO 02/44157 A2 (Iconix Pharmaceuticals, Inc.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text (Family: none)	1-5,8,9, 23,24,26-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04995

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P25/28, 29/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P25/28, 29/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 31/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14, A61P25/28, 29/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D217/24, 401/04, 451/02, 453/02, 471/04, 495/04, 239/88, A61K31/4365, 31/4375, 31/4725, A61K31/496, 31/5377, 31/551, 31/473, 31/472, 31/55, 31/517, A61P3/10, 7/04, 9/10, 25/00, 25/14, A61P25/28, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	NUNAMI, Ken-ichi et al., One-Step Synthesis of 1-Oxo-1,2-dihydroisoquinoline-3-carboxylic Acid Derivatives, J. Org. Chem., 1979, Vol. 44, No. 11, pp. 1887-1888	1, 2, 4, 8 3, 5-7, 9-29
X A	UNVERFERTH, Klaus et al., Synthese und antikonvulsive Aktivität von 3-Carbamoyl-4-aryl-isochinolin-1(2H)-onen, Arch. Pharm. 1991, Vol. 324, No. 10, pp. 809-814	1, 2 3-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.08.02

国際調査報告の発送日

03.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JPO)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	VITTORIO, F. et al., RICERCHE SU DERIVATI ALCHILICI ED ARILICI DELLA ISOCHINOKINA, Farmaco. Ed. Sc., 1984, Vol. 39, No. 3, pp. 217-228	1, 2 3-29
X A	US 3322756 A (RUSCHIG Heinrich) 1967. 05. 30, 全文 & JP 42-25671 B & JP 42-25903 B & JP 42-25904 B & NL 6405448 A & BE 648093 A & CA 794843 A & CH 447181 A & CH 447182 A & CH 447183 A & DE 1231705 A & FR 1404524 A & GB 1053063 A	1, 3, 4, 8 2, 5-7, 9-29
X A	JP 48-80579 A (井上道郎) 1973. 10. 29, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 4 (ファミリーなし)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JP 48-80580 A (井上道郎) 1973. 10. 29, 特に、特許請求の範囲、実施例7, 9, 25 (ファミリーなし)	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	石川正幸, 抗動脈硬化剤の合成研究 (第3報) キナゾリノン類のカ ルバメート誘導体の合成, Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering, 1975, Vol. 9, pp. 169-181, 特に、化合 物(I), 11-13	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	SUESSE, Manfred et al., Chinazolinecarbonsäuren; Chinazolin- 4-on-2-yl-essigsäureamide, Z. Chem., 1983, Vol. 23, No. 11, pp. 406-407, 特に、化合物3a-3f	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	GRUPE, Renate et al., Untersuchungen zur antianaphylaktischen Wirksamkeit von Derivaten des 4-Oxochinazolins, der 4-Oxochinazolin-3-yl-benzoes-ure und der 4-Oxochinazolin- 3-yl-essigs-ure an der Ratte, Pharmazie, 1984, Vol. 39, No. 7, pp. 484-486, 特に、化合物F76, F77	1, 3, 23 2, 4-22, 24-29
X A	JOSHI, Vidya et al., Synthesis of Some New 4-Quinazolinone- 2-carboxy Esters, 2-Carboxamides, 2-Carboxyhydrazides & Their Tosyl Derivatives Having Potential Biological Activity, Indian J. Chem., 1987, Vol. 26B, pp. 602-604, 特に、化合物IIIa, c-f	1, 3 2, 4-29
X A	SPIRKOVA, K. et al., Synthesis and Biological Activity of Some 2-Substituted Quinazolin-4-ones, Chem. Papers, 1999, Vol. 53, No. 4, pp. 272-275, 特に、化合物IIIj	1, 4, 8, 12, 17, 18, 23 2, 3, 5-7, 9-11, 13-16, 19-22, 24-29



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	HORI, Manabu et al., Effects of a 2-Substituent on the Ratio of N- and O-Alkylation of 4(3H)-Quinazolinones, Chem. Pharm. Bull., 1993, Vol. 41, No. 6, pp. 1114-1117, 特に、化合物1g	1, 4, 8, 18 2, 3, 5-7, 9-17, 19-29
X A	RASTOGI, Rashmi et al., Synthesis of 2-Substituted Quinazolines & Quinazolones as Potential Anthelmintics, Indian J. Chem., 1982, Vol. 21B, pp. 744-746, 特に、化合物12, 13	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	VAIDYA, V. P. et al., Studies in Benzofurans: Part XII - Synthesis & Reactions of 2-Chloromethyl-3,4-dihydro-4-oxobenzofuro[3,2-d]pyrimidine, Indian J. Chem., 1981, Vol. 20B, pp. 780-783, 特に、化合物VIIIa-j	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	US 3939161 A (ABBOTT LABORATORIES) 1976. 02. 17, 特に、特許請求の範囲、実施例16 (ファミリーなし)	1, 4, 8, 23 2, 3, 5-7, 9-22, 24-29
X A	MUSATOVA, I. S. et al., The synthesis and properties of 4-oxo-3,4-dihydrobenzo(g)pteridine-2-carboxylic acid derivatives, Khim.-Farm. Zh., 1986, Vol. 20, No. 2, pp. 182-187, 特に、化合物XII	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	CRESPO, Maria I. et al., Design, Synthesis, and Biological Activities of New Thieno[3,2-d]pyrimidines as Selective Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors, J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, pp. 4021-4035	1, 4, 8 2, 3, 5-7, 9-29
X A	JP 48-22483 A (井上道郎) 1973. 03. 22, 特に、特許請求の範囲、実施例2, 4, 5 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-19587 A (井上道郎) 1973. 03. 12, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 4 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22482 A (井上道郎) 1973. 03. 22, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 3, 5, 8, 9 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	JP 48-22481 A (井上道郎) 1973. 03. 22, 特に、特許請求の範囲、実施例1, 3, 4 (ファミリーなし)	1, 23 2-22, 24-29
X A	石川正幸, 抗動脈硬化剤の合成研究 (第1報) ダイアジン類のカルバメート誘導体の合成, Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering, 1974, Vol. 8, pp. 9-20, 特に、化合物44, 46, 49	1, 23 2-22, 24-29

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	Mekuskiene, G. et al., Synthesis and anti-monoamine oxidase activity of 1-(4-quinazolone-2-carbonyl)-2-alkyl (or aralkyl) hydrazines, Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1998, Vol. 32, No. 10, pp. 10-12, 特に、化合物I	1, 23 2-22, 24-29
X A	CHIBANI, A. et al., R·duction ·lectrochimique de N-(o-nitrobenzoyl) et de N-(o-nitrobenzyl)-amides ou imides Obtention de d·riv·s de la quinazoline, Bull. Soc. Chim. Fr., 1991, Vol. 128, pp. 814-822, 特に、化合物2g	1 2-29
X A	NAGASAKA, Tatsuo et al., THE REACTION OF O-ETHYL SUCCINIMIDE WITH PRIMARY AND SECONDARY AMINES. A SIMPLE SYNTHESIS OF SOME 4(3H)-QUINAZOLONES AND QUINAZOLINES HAVING PROPIONIC ACID AT 2-POSITION, Heterocycles, 1978, Vol. 9, No. 10, pp. 1375-1380, 特に、化合物VIc	1 2-29
X A	CORBIN, Perry S. et al., Self-Association without Regard to Prototropy. A Heterocycle That Forms Extremely Stable Quadruply Hydrogen-Bonded Dimers, J. Am. Chem. Soc., 1998, Vol. 120, pp. 9710-9711	1 2-29
X A	REDDY, P. S. N. et al., Synthesis of 2-[4(3H)-oxoquinazolin-2-yl]-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles, Indian J. Chem., 1990, Vol. 29B, pp. 564-565, 特に、化合物1	1 2-29
X A	REDDY, V. Gopal et al., Synthesis of some new 2-azaheteryl and 2,3-azahetero-annelated quinazolinones, Indian J. Chem., Vol. 31B, pp. 764-767, 特に、化合物10	1 2-29
X A	US 4011324 A (PFIZER INC.) 1977. 05. 08, 全文 & JP 54-70433 A, 全文 & JP 52-89700 A, 全文 & BE 849647 A & DE 2700216 A & NL 7614191 A & DK 7605757 A & FR 2361892 A & GB 1531681 A	1 2-29
X A	USIFOH, Cyril O. et al., Synthesis and Anticonvulsant Activity of Acetylenic Quinazolinone Derivatives, Archiv. der Pharmazie, 2000, Vol. 333, No. 8, pp. 261-266	1 2-29
X A	US 4159377 A (MEAD JOHNSON & COMPANY) 1979. 01. 26, 全文 & US 4234581 A & CA 1094063 A	1 2-29
X A	US 4234581 A (MEAD JOHNSON & COMPANY) 1980. 11. 18, 全文 & US 4159377 A & CA 1094063 A	1 2-29

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	US 4054656 A (MEAD JOHNSON & COMPANY) 1977. 10. 18, 全文 (ファミリーなし)	1 2-29
A	WO 00/42025 A1 (明治製菓株式会社) 2000. 07. 20, 全文 & JP 2000-593593 A & AU 200020042 A & EP 1142881 A1	1-29
A	ELIASSON, Mikael J. L. et al.; Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia, Nature Medicine, 1997, Vol. 3, No. 10, pp. 1089-1095	1-29
P X	WO 02/48117 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002. 06. 20, 全文 (ファミリーなし)	1, 3-14, 17-19, 21, 23-29
P X	WO 02/44157 A2 (ICONIX PHARMACEUTICALS, INC.) 2002. 06. 06, 全文 (ファミリーなし)	1-5, 8, 9, 23, 24, 26-28